

## ПРОТОКОЛ № 13

Заседания Диссертационного совета Д001.017.01 по защите диссертаций на соискание степени кандидата наук, доктора наук на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России от 18 июня 2020 года.

### ПРИСУТСТВОВАЛИ:

1. Красильников М.А., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки» — заместитель председателя
2. Кадагидзе З. Г., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки» — ученый секретарь
3. Богуш Т. А., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
4. Бохян В.Ю., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
5. Бочарова О.А., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
6. Вашакмадзе Л.А., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
7. Воротников И.К., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
8. Гарин А.М., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
9. Глушанкова Н.А., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
10. Гурцевич В.Э., д.м.н., 14.01.12 «биологические науки»
11. Заботина Т.Н., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
12. Котельников А.Г., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
13. Лихтенштейн А.В., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
14. Малихова О.А., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
15. Матвеев В.Б., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
16. Петерсон С.Б., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
17. Поляков В.Г., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»

### ПОВЕСТКА ДНЯ:

1. Защита диссертации Фроловой Моны Александровны «Роль неоадьювантного подхода в лечении первично операбельного (T1-2N0-1M0 стадий) рака молочной железы», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

## I. СЛУШАЛИ:

Защиту диссертации Фроловой Моны Александровны «Роль неоадьювантного подхода в лечении первично операбельного (T1-2N0-1M0 стадий) рака молочной железы», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

### **Научный консультант:**

Тюляндин Сергей Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, онкологическое отделение лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №2, заведующий.

### **Официальные оппоненты:**

Сакаева Дина Дамировна, доктор медицинских наук, клинический госпиталь «Мать и дитя», г. Уфа, заместитель главного врача по онкологии;

Семиглазов Владислав Владимирович, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра онкологии, заведующий;

Слонимская Елена Михайловна, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», медицинский факультет, кафедра онкологии, профессор.

дали положительные отзывы о диссертации.

**Ведущая организация** федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, в своем положительном заключении, составленном заведующей отделом лекарственного лечения опухолей, доктором медицинских наук, профессором

Владимировой Любовью Юрьевной и утвержденном Кит Олегом Ивановичем, доктором медицинских наук профессором, членом-корреспондентом РАН, генеральным ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, указала, что диссертация является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, которая вносит значительный вклад в развитие клинической онкологии. По новизне, научной и практической ценности полученных результатов диссертация соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (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 доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

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

федерального государственного бюджетного учреждения «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации. Отзыв подписан заведующим онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии (с дневным стационаром), доктором медицинских наук, профессором РАН Носовым Дмитрием Александровичем. В отзыве указано, что диссертация Фроловой М.А. является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой и соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (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 доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения

искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы». Отзыв составлен заведующим онкохирургическим отделением опухолей кожи и мягких тканей, доктором медицинских наук, доцентом Титовым Константином Сергеевичем. В отзыве указано, что диссертация является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, которая соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (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 доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв подписан заведующим отделением опухолей молочной железы, доктором медицинских наук Криворотько Петром Владимировичем. В отзыве говорится, что диссертация Фроловой М.А. представляет собой законченный научно-квалификационный труд, выполненный на высоком методическом уровне и соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. №748, от 29.05.2017 г. №650, от 28.08.2017 г. №1024 и от 01.10.2018 г. №1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора

наук, а автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

Отзывы целиком положительные, замечаний нет.

### ПОСТАНОВИЛИ:

1. На основании результатов тайного голосования (из утвержденного состава диссертационного совета 25 человек присутствовало 17 человек, роздано 17 бюллетеней, осталось неиспользованных бюллетеней — 8, оказалось в урне — 17. При вскрытии урны «за» проголосовало 17, «против» нет, недействительных — нет) считать, что диссертация соответствует требованиям ВАК при Минобрнауки России, предъявляемым к диссертациям на соискание степени доктора наук и присудить Фроловой Моне Александровне ученую степень доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

2. Принять заключение Диссертационного совета Д001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в соответствии с Положением ВАК при Минобрнауки России (текст заключения Диссертационного совета о научно-практической значимости диссертации Фроловой М.А. прилагается).

Заместитель председателя  
диссертационного совета,  
д.б.н., профессор

Красильников М.А.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
д.м.н., профессор

Кадагидзе З.Г.

18 июня 2020 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д001.017.01 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 ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

дата защиты 18 июня 2020 г., протокол № 13

О присуждении Фроловой Моне Александровне, гражданину Российской Федерации, степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Роль неоадьювантного подхода в лечении первично операбельного (T1-2N0-1M0 стадий) рака молочной железы» в виде рукописи по специальности 14.01.12 – Онкология («медицинские науки») принята к защите 23 января 2020 года, протокол №2, диссертационным советом Д001.017.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва, 115478, Каширское шоссе, д.24, Приказ о создании диссертационного совета №105/нк от 11.04.2012 г).

Соискатель Фролова Мона Александровна, 1973 года рождения, в 1998 году окончила Московскую медицинскую академию имени И.М. Сеченова по специальности «Лечебное дело».

В 2003 году защитила диссертацию «Возможности одномоментной реконструкции при раке молочной железы II-III стадий» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология в диссертационном совете при Московской медицинской академии имени И.М. Сеченова. Диплом КТ №112098.

В настоящее время работает в должности научного сотрудника онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №2 научно-исследовательского института (НИИ) клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России).

Диссертация выполнена в онкологическом отделении лекарственных методов лечения (химиотерапевтическом) №2 НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

**Научный консультант:**

Тюляндин Сергей Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, онкологическое отделение лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №2, заведующий.

**Официальные оппоненты:**

Сакаева Дина Дамировна, доктор медицинских наук, клинический госпиталь «Мать и дитя», г. Уфа, заместитель главного врача по онкологии;

Семиглазов Владислав Владимирович, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра онкологии, заведующий;

Слонимская Елена Михайловна, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Санкт-Петербургский государственный университет», медицинский факультет, кафедра онкологии, профессор.

дали положительные отзывы о диссертации.

**Ведущая организация** федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, в своем положительном заключении, составленном заведующей отделом лекарственного лечения опухолей, доктором медицинских наук, профессором Владимировой Любовью Юрьевной и утвержденном Кит Олегом Ивановичем, доктором медицинских наук профессором, членом-корреспондентом РАН, генеральным ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, указала, что диссертация является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, которая вносит значительный вклад в развитие клинической онкологии. По новизне, научной и практической ценности полученных результатов диссертация соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (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 доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

Соискатель имеет 45 научных публикаций, из них по теме диссертации — 14, из них 10 статей опубликовано в журналах, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных Фроловой М.А. работах. Научные публикации написаны в соавторстве, при личном вкладе соискателя не менее 85%, общий объем научных изданий составляет 6,25 печатных листа. Статьи соискателя имеют научно-теоретический

и научно-практический характер. В опубликованных работах отражены основные выводы относительно роли неоадьювантного подхода при первично операбельном раке молочной железы (РМЖ), которые позволяют выбрать оптимальную тактику постнеоадьювантной терапии на основании оценки резидуальной опухоли по системе оценки резидуальной опухоли (RCB), уровню Ki67 и динамики инфильтрирующих опухоль лимфоцитов в резидуальной опухоли при тройном негативном и Her2-позитивном подтипах РМЖ. Определение данных морфологических показателей в результате короткого курса предоперационной гормонотерапии позволяет индивидуализировать выбор адьювантной терапии при раннем гормонозависимом подтипе РМЖ.

**Наиболее значимые работы по теме диссертации:**

1. Стенина, М.Б. Базальноподобный (тройной негативный) рак молочной железы: молекулярные особенности, течение и возможные терапевтические подходы / М.Б. Стенина, М.А. Фролова, М.А. Скрыпникова, С.А. Тюляндин // Врач. - 2010. - №3. - С. 24-28.

2. Тюляндин, С.А. Тройной негативный рак молочной железы / С.А. Тюляндин, М.Б. Стенина, М.А. Фролова // Практическая онкология. - 2010. - Т.11. - №4. - С.247-252.

3. Фролова, М.А. Современные аспекты и некоторые дискуссионные вопросы применения трастузумаба / М.А. Фролова, М.Б. Стенина // Современная онкология. - 2011. - №2. -Т. 13. - С. 31-35.

4. Игнатова, Е.О. Дисфункция BRCA1 как маркер чувствительности к производным платины при лечении тройного негативного варианта рака молочной железы / И.О. Игнатова, М.А. Фролова, А.В. Петровский, Е.В. Малышева, Т.Л. Ажикина, С.А. Тюляндин // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. - 2014. - Т. 25. - №1-2 (94). - С. 5-13.

5. Фролова, М.А. Неоадьювантная лекарственная терапия при Her2-позитивном раке молочной железы / М.А. Фролова // Современная онкология. - 2015. - Т. 17. - № 4. - С. 22-25.

6. Игнатова, Е.О. Оценка эффективности и токсичности интенсифицированного платиносодержащего режима предоперационной химиотерапии при первично операбельном раке молочной железы с тройным негативным фенотипом / Е.О. Игнатова, М.А. Фролова, А.В. Петровский, М.Б. Стенина, Е.В. Глазкова, О.В. Крохина, С.А. Тюляндин // Злокачественные опухоли. - 2016. - № 4(20). - С. 49-57.

7. Закиряходжаев, А.Д. Лечение тройного негативного подтипа рака молочной железы / А.Д. Закиряходжаев, М.А. Фролова, Е.А. Рассказова, Е.В. Глазкова. // Опухоли женской репродуктивной системы. - 2017. - Т. 13. - № 2. - С. 20-26.

8. Стенина, М.Б. Изменения в нео- и адьювантном лечении рака молочной железы за последние 5 лет / М.Б. Стенина, М.А. Фролова, Д.З. Купчан, С.А. Тюляндин // Практическая онкология. - 2017. - Т. 18. - № 3. - С. 256-264.

9. Игнатова, Е.О. Эффективность и токсичность альтернирующего многокомпонентного режима неoadьювантной химиотерапии местнораспространенного рака молочной железы с тройным негативным фенотипом / Е.О. Игнатова, М.А. Фролова, М.Б. Стенина, Е.В. Глазкова, А.В. Петровский, О.В. Крохина, С.А. Тюляндин // Злокачественные опухоли. – 2017. - Т.7. - № 4. - С. 29-40.

10. Фролова, М.А. Прогностическое значение биологических характеристик резидуальной опухоли после проведения неoadьювантной химиотерапии при раннем раке молочной железы с тройным негативным фенотипом / М.А. Фролова, М.Б. Стенина, Е.В. Глазкова, Е.О. Игнатова, С.Ф. Меньшикова, А.В. Петровский, О.В. Крохина, Я.В. Вишневская, С.А. Тюляндин // Злокачественные опухоли. – 2019. –Т.9. - №3. – С. 5-11

11. Фролова, М.А. Динамика морфологических показателей в процессе «тестового» курса предоперационной гормонотерапии у больных ранним гормонозависимым раком молочной железы в менопаузе и ее влияние на выживаемость / М.А. Фролова, М.Б. Стенина, Я.И. Кочеткова, А.В. Петровский,

О.В. Крохина, Я.В. Вишневская, С.А. Тюляндин // Практическая онкология. – 2019. –Т.20. - №4. – С. 326-335

12. Ignatova, E. Somatic BRCA1 mutations determine different responses to platinum-based chemotherapy / E. Ignatova, M. Frolova, E. Glazkova, M. Stenina, A. Petrovsky, A. Burdenny, V. Loginov, M. Filippova, L. Lyubchenko, S. Tjulandin // Ann Oncol. – 2015. - 26(suppl 3). -iii20.

13. Frolova, M. Neoadjuvant chemotherapy with dose-dense doxorubicin, cisplatin, and paclitaxel in patients with early triple-negative breast cancer (TNBC) / M. Frolova, E. Ignatova, E. Glazkova, A. Petrovsky, S. Tjulandin // J Clin Oncol. -2015. – 33(suppl). - abstr 1074.

14. Frolova, M. Role of different germline BRCA mutations in response to platinum-based chemotherapy in patients (pts) with triple-negative breast cancer (TNBC) / M. Frolova, E. Ignatova, M. Stenina, A. Petrovsky, S. Tjulandin // J Clin Oncol. - 2016. – 34(suppl). -abstr e13008.

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

федерального государственного бюджетного учреждения «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации. Отзыв подписан заведующим онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии (с дневным стационаром), доктором медицинских наук, профессором РАН Носовым Дмитрием Александровичем. В отзыве указано, что диссертация Фроловой М.А. является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой и соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (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 доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения

искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы». Отзыв составлен заведующим онкохирургическим отделением опухолей кожи и мягких тканей, доктором медицинских наук, доцентом Титовым Константином Сергеевичем. В отзыве указано, что диссертация является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, которая соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (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 доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв подписан заведующим отделением опухолей молочной железы, доктором медицинских наук Криворотько Петром Владимировичем. В отзыве говорится, что диссертация Фроловой М.А. представляет собой законченный научно-квалификационный труд, выполненный на высоком методическом уровне и соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. №748, от 29.05.2017 г. №650, от 28.08.2017 г. №1024 и от 01.10.2018 г. №1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой

степени доктора наук, а автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

Отзыв целиком положительный, замечаний нет.

**Обоснование выбора оппонентов и ведущей организации.** Оппоненты выбраны из числа компетентных в соответствующей отрасли науки ученых, имеющих публикации в данной 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:

**Разработана** новая научно обоснованная стратегия лечения больных первично операбельным раком молочной железы (РМЖ) различных подтипов.

**Предложено** оптимальное использование системы оценки резидуальной опухоли (RCB), дополнительных характеристик резидуальной опухоли (Ki67 и инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (ИОЛ) при тройном негативном и Her2-позитивном подтипах РМЖ, а также оценка динамики Ki67 и уровня экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона при люминальном подтипе с целью определения прогностической группы и индивидуализации адьювантной лекарственной терапии.

**Доказана** необходимость проведения на первом этапе лечения больным ранним тройным негативным и Her2-позитивным подтипами РМЖ неоадьювантной химиотерапии, а больным люминальным подтипом – «тестового» курса предоперационной гормонотерапии с целью оценки гормоночувствительности опухоли.

**Введены** в рутинную клиническую практику комплексная оценка ответа опухоли на лечение по системе RCB в сочетании с дополнительными характеристиками резидуальной опухоли (Ki67 и динамика ИОЛ) при тройном негативном и Her2-позитивном подтипах РМЖ, а также оценка динамики Ki67 и уровня экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона при люминальном подтипе.

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

**доказаны** положения, вносящие вклад в расширение представлений о предикторах ответа на неоадьювантную химиотерапию у больных тройным негативным подтипом РМЖ в зависимости от наличия или отсутствия мутаций в генах *BRCA1/2*, при Her2-позитивном подтипе – в зависимости от экспрессии рецепторов эстрогенов (РЭ) и прогестерона (РП), при гормонозависимом раке – о факторах, влияющих на динамику молекулярно-биологических характеристик (Ki67, ИОЛ, РЭ и РП).

Применительно к проблематике диссертации результативно **использован** 8-недельный дозоинтенсивный платиносодержащий режим неоадьювантной химиотерапии при раннем тройном негативном РМЖ, который показал свою высокую эффективность, что говорит о возможности де-эскалации объема неоадьювантной терапии; при гормонозависимом РМЖ – «тестовый» курс гормонотерапии, позволивший оценить индивидуальную чувствительность опухоли к гормонотерапии и потребность в адьювантной химиотерапии.

**Изложены** убедительные доказательства того, что предложенный автором алгоритм выбора тактики лечения позволяет эскалировать или деэскалировать объем адьювантной лекарственной терапии в зависимости от индивидуальной чувствительности к лекарственной терапии и характеристик резидуальной опухоли.

**Раскрыты** преимущества использования неоадьювантного подхода в лечении больных РМЖ ранних стадий, что позволяет получить важную

прогностическую информацию и индивидуализировать тактику постнеoadьювантной лекарственной терапии.

В данной работе **изучена** эффективность различных режимов неoadьювантной химиотерапии у больных тройным негативным и Her2-позитивным РМЖ ранних стадий, проведен однофакторный и многофакторный анализ клинико-морфологических, генетических факторов, влияющих на достижение полной патоморфологической регрессии. Изучено влияние интенсивности дозового режима химиопрепаратов на эффективность лечения при тройном негативном подтипе. При Her2-позитивном подтипе изучено предиктивное значение уровня ИОЛ при проведении платиносодержащих и бесплатиновых режимов терапии. Изучено прогностическое значение комплексной оценки ответа опухоли на лечение по современной системе RCB с включением дополнительных характеристик резидуальной опухоли (уровень Ki67 и динамика ИОЛ). При люминальном подтипе изучено прогностическое значение короткого «тестового» курса гормонотерапии, а также оценки динамики таких показателей как динамика Ki67, уровня экспрессии РЭ, РП с целью выработки оптимальной тактики адьювантной лекарственной терапии.

**Проведена модернизация** алгоритма выбора тактики лечения больных РМЖ ранних стадий, методики оценки ответа опухоли на лечение, а также принципов анализа дополнительных характеристик резидуальной опухоли в динамике, обеспечившая получение результатов по теме диссертации.

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

**разработаны и внедрены** в клиническую практику комплексная система оценки ответа опухоли на лечение по системе RCB с включением уровня Ki67 и динамики ИОЛ в резидуальной опухоли при тройном негативном и Her2-позитивном подтипах, проведение «тестового» предоперационного курса гормонотерапии при люминальном подтипе с оценкой динамики Ki67, РЭ и РП для выбора тактики адьювантной лекарственной терапии;

**определены** перспективы практического использования полученных результатов в повседневной практической деятельности врачей-онкологов, позволяющие индивидуализировать подходы лечения больных ранних стадий РМЖ;

**создана** система практических рекомендаций по индивидуализации тактики лечения больных первично операбельным РМЖ различных подтипов.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

Работа выполнена на высоком методологическом уровне, с включением достаточного количества клинических наблюдений; использованные методики обследования и лечения больных позволяли решить поставленные задачи.

**Теория** построена на известных проверенных данных, о том, что неоадьювантный подход является предпочтительным при лечении первично операбельного РМЖ агрессивных подтипов (тройного негативного, Her2-позитивного), а также преимуществе оценки резидуальной опухоли по системе RCB в плане определения прогноза. При люминальном подтипе использованы данные исследований, показывающих прогностическое значение оценки Ki67 в динамике, после короткого (2-3 нед.) курса предоперационной гормонотерапии.

**Идея базируется** на детальном анализе результатов наиболее значимых клинических исследований по данной тематике. Несмотря на широкое применение неоадьювантной терапии, определение показаний к ней и ее роли оставалось не до конца понятными. Все это диктовало необходимость поиска предиктивных маркеров эффективности различных вариантов неоадьювантной терапии при всех подтипах рака молочной железы, определение критериев оценки ответа на проводимую терапию для выделения прогностических групп с целью индивидуализации постнеоадьювантной лекарственной терапии.

**Установлено,** что предложенные алгоритмы лечения и анализа первичной и резидуальной опухоли больных ранними стадиями РМЖ имеют преимущества перед используемыми в настоящий момент методиками. Полученные автором

данные проверены длительным сроком наблюдения и в целом согласуются с результатами ключевых исследований, посвященных изучаемой проблеме.

**Использованы** современные методики обработки данных. Для сравнения групп больных по частоте встречаемости качественных признаков, представленных непараметрическими переменными, использовался тест  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность, при небольших выборках применялся точный критерий Фишера. Сравнение групп больных по факторам, представленных численными переменными использовались t-критерий Стьюдента (при нормальном распределении признаков) и тест Mann-Whitney (при неправильном распределении). Многофакторный анализ проводился в виде пошагового регрессионного анализа Кокса. Выживаемость анализировалась в соответствии с методом Каплана-Мейера и сравнивалась по лог-ранг тесту или тесту Breslow-Wilcoxon. Статистическая обработка данных производилась с использованием программ IBM SPSS Statistics for Windows, версия 20.0. (IBM Corp. Released 2011), Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, 2010), GraphPad Prism версия 6.01 (GraphPad Software Inc., Released 2012).

**Личный вклад соискателя состоит** в планировании и организации всех этапов диссертационной работы, проведении анализа отечественной и зарубежной литературы по научной тематике, создании базы данных, активном участии в лечении и наблюдении за больными, обработке первичной документации и статистической обработке собранных данных. Автором самостоятельно интерпретированы полученные данные и подготовлены публикации, отражающие ключевые результаты диссертационной работы.

Диссертационная работа Фроловой Моны Александровны на тему «Роль неоадьювантного подхода в лечении первично операбельного (T1-2N0-1M0 стадий) рака молочной железы» является самостоятельным и законченным научно-квалификационным исследованием. Совокупность сформулированных в ней научных положений можно квалифицировать как крупное достижение в развитии клинической онкологии.

Представленная работа соответствует всем требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (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 доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

На заседании 18 июня 2020 года диссертационный совет принял решение присудить Фроловой Моне Александровне ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 10 докторов наук по специальности 14.01.12 – Онкология «медицинские науки», из утвержденного состава диссертационного совета 25 человек, проголосовали за присуждение ученой степени – 17, против присуждения ученой степени нет, недействительных бюллетеней — нет.

Заместитель председателя  
диссертационного совета,  
д.б.н., профессор

Красильников М.А.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
д.м.н., профессор

Кадагидзе З.Г.

18 июня 2020 г.