

ОТЗЫВ

Официального оппонента - доктора медицинских наук, профессора И.В. Высоцкой на диссертацию Павликовой О.А. «Эффективность предоперационной лекарственной терапии первично-операбельного рака молочной железы», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

Актуальность темы выполненной работы

Проблема рака молочной железы продолжает оставаться актуальной как для фундаментальной так и для клинической онкологии, хотя бы потому, что эта форма злокачественных опухолей является лидером в структуре заболеваемости женщин большинства стран мирового сообщества. Нельзя не отметить, что за последние годы существующие программы ранней диагностики привнесли неоценимый вклад в все более частое выявление доклинических форм заболевания. С другой стороны, молекулярно-биологические достижения последних десятилетий определили рак молочной железы, как гетерогенную болезнь, с различным течением и исходом в зависимости от биологического подтипа. Нельзя не сказать и о том, что фундаментальные изучения канцерогенеза трактуют его, как изначально системное заболевание, и, потому, максимально раннее начало системной терапии- гарант успешного результата лечебной программы. Все вышеперечисленное поставило на повестку дня вопрос целесообразности использования предлечения в категории так называемых первично-операбельных пациентов, чему посвящена настоящая работа.

Научная новизна результатов.

На солидном клиническом материале (213 больных с первично операбельным раком молочной железы) продемонстрированы возможности лекарственного предлечения при различных биологических подтипах. Определены группы пациенток, для которых подобный алгоритм в свете отдаленных результатов является оптимальным. Выявлены молекулярно-биологические факторы, способствующие достижению полного морфологического регресса в опухоли

(гормононегативный статус (ER-/PR-), высокий пролиферативный потенциал (G3, Ki67 \geq 20%) и наличие HER2+ статуса).

Определена роль маркера p53 в резидуальной опухоли, как предиктора различного течения заболевания.

Автором впервые освоена и внедрена методика маркировки первичной опухоли до начала проведения предоперационной лекарственной терапии, что привело к модернизации последующего хирургического этапа.

Практическая значимость результатов исследования

Результаты, полученные в исследовании, были сформулированы в четкие практические рекомендации по лечению различных подтипов первично-операбельного рака молочной железы. Автором показано, что проведение предоперационной химиотерапии рекомендуется: при тройном негативном и HER2+ подтипах РМЖ, а также при наличии выявленных клинически-значимых генетических мутаций (BRCA1, CHEK2). При этом определены наиболее оптимальные варианты лекарственных комбинаций: при тройном негативном РМЖ - проведение химиотерапии с включением препаратов платины; при HER2+ РМЖ - добавление анти-HER2 терапии (трастузумаб/ трастузумаб + пертузумаб), с преимущественным использованием двойной анти-HER2 блокады (трастузумаб + пертузумаб); в случаях наличия наследуемых мутаций- подключение препаратов платины. Объем неoadьюванта должен быть полным. При люминальном А и люминальном В HER2- варианте первично-операбельного РМЖ целесообразно обсуждение выполнения на первом этапе хирургического вмешательства с последующей адьювантным лекарственным лечением.

В целях оптимизации выбора объема оперативного пособия автор, основываясь на собственных результатах, рекомендует маркировать первичные опухоли рентеноконтрастными маркерами длительного мониторинга, что в

последующем значительно упрощает задачу хирурга при полном отсутствии резидуальной болезни.

При наличии остаточной опухоли (0,1,2 степени лекарственного патоморфоза по Лавниковой) необходимо ее повторное ИГХ-исследование, т.к., по данным автора, конверсия гормонопозитивного статуса первичной карциномы в гормононегативный выявлена в 2,4%, HER2+ статуса в HER2- в 1,2% наблюдений. И обратная тенденция: конверсия гормононегативного статуса рецепторов в гормонпозитивный выявлена в 2,4%, а приобретение HER2 статуса резидуальной опухоли - в 1,2% случаев.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности

Диссертация построена по традиционному плану, изложена на 152 страницах машинописного текста и состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, включающего 123 источника, из которых 44 отечественных и 79 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 28 таблицами и 40 рисунками.

Во «Введении» обоснованы актуальность проблемы, сформулированы цель и задачи исследования, представлены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, а также положения, выносимые на защиту.

Глава 1 «Обзор литературы» содержит современные данные по изучаемой теме. Стилистически написана хорошим литературным языком, читается с удовольствием. Автором подробно описана эволюция неоадьювантного лечения рака молочной железы в контексте меняющихся взглядов на биологию опухоли. Определены современные тенденции коррекции вариантов предлечения при различных молекулярных подтипах, наследственных формах заболевания с основной задачей последнего-достижение полного лекарственного патоморфоза в опухолях.

В главе 2 «Материалы и методы» представлен дизайн исследования. В работе анализируются данные о 213 российских больных раком молочной

железы T1-3N0-1M0 стадий, получивших лечение на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2004 по 2017гг. Лабораторный этап анализа белка p53 выполнен на парафиновых блоках опухолей 90 пациенток (n=96). Дана подробная клиническая характеристика пациенток, рентгенологическая и морфологическая характеристика опухолей, схемы лечения, описан лабораторный этап и программы статистической обработки полученных данных.

Главы 3-6 представляют собой собственные результаты диссертационного исследования.

В них диссертантом выявлены чрезвычайно важные с научно-практической позиции закономерности, а именно:

- 1) Проведение в полном объеме неoadьювантной лекарственной терапии является гарантией достижения высокой степени патоморфологических изменений в опухоли, что, в свою очередь, коррелирует с высокой выживаемостью, в частности при HER2+ и тройном негативном подтипах.
- 2) Наиболее оптимальной таргетной опцией в неoadьювантной терапии HER2+ позитивного рака молочной железы является двойная анти-HER2+блокада (трастузумаб+пертузумаб).
- 3) Высокая экспрессия p 53 в резидуальной опухоли- маркер худшего прогноза.
- 4) Предикторами достижения полного морфологического ответа опухоли на неoadьювантную химиотерапию являются: гормононегативный статус опухоли, высокий пролиферативный потенциал опухоли и HER2 позитивность.
- 5) В целях оптимизации отдаленных результатов лечения при наличии остаточной опухоли (0,1,2 степени лекарственного патоморфоза по Лавниковой) необходимо ее повторное ИГХ-исследование, т.к., у 3,6% пациенток, в исследовании автора, происходит конверсия

молекулярного подтипа резидуальной опухоли.

- б) Перед проведением неoadьювантного этапа первичную опухоль целесообразно маркировать, что, по результатам, полученным диссертантом, оптимизирует хирургическое вмешательство в последующем.

Результаты собственных исследований изложены подробно и последовательно. Каждый следующий пункт логически следует из предыдущего.

Заключение подводит итог выполненной работы, представляя материал в сжатой, лаконичной форме и объединяет отдельные части диссертации в единое целое с хорошо прослеживающейся логикой рассуждений.

Выводы полностью соответствуют поставленным задачам и полностью отражают полученные результаты диссертационного исследования.

Полученные результаты, как отмечалось выше, важны и актуальны как в научном плане, так и для практического здравоохранения.

Принципиальных замечаний как по сути диссертационной работы, так и по ее оформлению, за исключением неизбежных стилистических погрешностей нет.

Работа выполнена на современном методическом уровне, объем проведенных исследований достаточен, использованы современные методы статистической обработки материала. Что касается дизайна исследования, внутренней логики текста, полученных результатов и сделанных выводов, то работа не вызывает нареканий.

Результаты и основные положения работы опубликованы в 4 статьях в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. Автореферат и опубликованные работы полностью отражают основные положения диссертационной работы.

Заключение

Диссертационная работа Павликовой Ольги Аркадьевны «Эффективность предоперационной лекарственной терапии первично-операбельного рака молочной железы» является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой. По актуальности, объему проведенных исследований, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Павликовой Ольги Аркадьевны полностью соответствует всем требованиям п 9 «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 кандидата наук, и ее автор заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Официальный оппонент

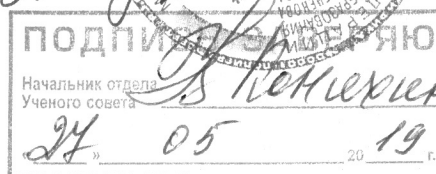
доктор медицинских наук по специальности онкология (14.01.12)

профессор, профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России,

(Сеченовский Университет)

Высоцкая И.В.



Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России,

(Сеченовский Университет)

119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Тел. +7(499)2480553