

ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ

диссертационной работы Фроловой Моны Александровны «Роль неоадьювантного подхода в лечении первично операбельного (T1-2N0-1M0 стадий) рака молочной железы», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 — онкология

Проблема рака молочной железы (РМЖ) остается чрезвычайно актуальной во всем мире. Несмотря на очевидные успехи, ряд вопросов остается нерешенными. Несмотря на то, что неоадьювантный подход широко применяется для лечения больных ранними стадиями, отсутствовало понимание его истинного значения. Говорилось лишь о возможности уменьшения объема хирургического вмешательства и раннего воздействия на микрометастазы. Лишь в последние годы появилось понимание возможности воздействия на резидуальную опухоль. При люминальных раках нет четких критериев необходимости добавления в схемы лечения химиотерапии, особенно в отсутствие доступа к мультигенным тестам, что диктует необходимость поиска новых эффективных инструментов выбора тактики лечения.

В представленной работе автор анализирует результаты лечения 365 больных ранними стадиями РМЖ различных подтипов.

У пациентов тройным негативным подтипом РМЖ показана высокая эффективность 8-недельного дозоинтенсивного курса химиотерапии с включением антрациклинов, таксанов и платины, что говорит о возможности деэскалации объема цитотоксической терапии. Частота достижения полной патоморфологической регрессии (пПР) составила 57%, что сопоставимо с частотой пПР при проведении стандартной неоадьювантной химиотерапии в течение 24 недель. Автором подробно проанализированы факторы, влияющие на достижение пПР как во всей группе больных, так и в зависимости от наличия мутаций в генах *BRCA1/2*. Так, при многофакторном анализе,

предикторами высокого уровня пПР при BRCA ассоциированном раке были критерий T1 и уровень ИОЛ $\geq 40\%$, а при спорадическом раке - возраст < 40 лет и индекс пролиферации Ki67 $\geq 80\%$. Данные о влиянии различных факторах на достижении пПР при наследственном и спорадическом раке представляют большой научный интерес для планирования будущих исследований. Оценка ответа опухоли на лечение проведена по совершенно новой для России системе – RCB. Автор убедительно показывает, что распределение резидуальной опухоли по классам RCB дает возможность получить четкую прогностическую информацию. Но наиболее точно определить прогноз позволяет комплексная оценка по системе RCB и таких параметров резидуальной опухоли, как уровень Ki67 и динамика инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (ИОЛ). Так, больные с выраженной резидуальной опухолью (RCBII-III), но с повышением уровня ИОЛ имеют 100% выживаемость. Эти данные имеют чрезвычайно важное значение для отбора больных на дополнительную адъювантную терапию.

При Her2 позитивном подтипе РМЖ изучались факторы, влияющие на эффективность последовательных антрациклин-таксан содержащих режимов с трастузумабом. Анализ факторов, влияющих на достижение пПР проведен отдельно для люминального и нелюминального Her2 позитивных подтипов. Так, при люминальном подтипе предикторами высокого уровня пПР были отсутствие экспрессии рецепторов прогестерона и уровень ИОЛ $\geq 30\%$. При нелюминальном подтипе не было выявлено факторов, достоверно предсказывающих пПР, что, по всей видимости, было связано с высоким уровнем достижения пПР. Интересным наблюдением явился высокий уровень пПР при добавлении платины к стандартным режимам химиотерапии при высоком уровне ИОЛ у больных с нелюминальным подтипом. Оценка резидуальной опухоли так же как и при тройном негативном подтипе проведена по системе RCB. Автором показано, что наиболее четкую прогностическую информацию при Her2 позитивном подтипе дает

комплексная оценка по классам RCB совместно с уровнем Ki67. Оказалось, что больные с RCBII-III и уровнем Ki67 \geq 20% имеют наихудшие показатели выживаемости и нуждаются в проведении постнеoadъювантной терапии.

Люминальный подтип РМЖ отличается выраженной гетерогенностью, что существенно усложняет выбор оптимальной тактики лечения. Автор показал значение 2-х недельного предоперационного курса гормонотерапии в качестве инструмента, позволяющего индивидуализировать выбор терапии. Динамика таких показателей как Ki67, уровень экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона позволила в ряде случаев отказаться от проведения адъювантной химиотерапии, в других, напротив – обоснованно эскалировать лечение.

Таким образом, автором разработана стратегия лечения ранних стадий РМЖ на основании использования неoadъювантного подхода, что несомненно позволит улучшить результаты лечения данной категории больных.

Основываясь на представленном автореферате, диссертация Фроловой Моны Александровны «Роль неoadъювантного подхода в лечении первично операбельного (T1-2N0-1M0 стадий) рака молочной железы» является законченной, самостоятельной 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 ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология

Заведующий онкологическим отделением противоопухолевой
лекарственной терапии Федерального государственного бюджетного
учреждения "Центральная клиническая больница с поликлиникой"
Управления делами Президента Российской Федерации

Даю свое согласие на сбор, обработку, хранение и передачу персональных
данных в диссертационный совет Д 001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ
онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор

29.05.20

Носов Д.А.

Подпись Носова Д.А. "заверяю"

Заместитель главного врача Федерального государственного бюджетного
учреждения "Центральная клиническая больница с Поликлиникой"
Управления делами Президента Российской Федерации



Цыганков Е.В.

Почтовый адрес: 121359, Москва, Тимошенко Маршала ул., 15

тел.+7 (495) 530-01-11

e-mail: glavcchp@cchp.ru