

«Утверждаю»

Генеральный директор
ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН


О.И. Кит

« 30 » ноября 2020 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации – федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Гордеевой Ольги Олеговны «Предсказательные и прогностические факторы эффективности неoadъювантной химиотерапии в режиме PlаТах у больных трижды негативным раком молочной железы II-III стадий», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

Актуальность темы диссертации

Рак молочной железы занимает лидирующие позиции по заболеваемости и смертности среди всех онкологических заболеваний. Гетерогенность заболевания обуславливает множество подходов в лечении данной патологии. Основой лечения трижды негативного рака молочной железы является рациональное использование химиотерапии.

Принципиально важным для лечения раннего и местно-распространенного трижды негативного рака молочной железы является тесное сотрудничество химиотерапевта и хирурга. Так, большинство авторов на первом этапе предлагают использовать химиотерапию. Это позволяет оценить эффективность терапии *in vivo*, а также предоставляет возможность хирургу в некоторых случаях выполнить более экономную резекцию и улучшить косметические результаты.

На данный момент ведется поиск новых режимов химиотерапии, позволяющих увеличить ключевой показатель эффективности терапии – степень лечебного патоморфоза. Было показано, что достижение полного лечебного патоморфоза достоверно коррелирует с отдаленными результатами лечения. Более того, необходима разработка новых предиктивных и прогностических факторов, позволивших оптимизировать проводимое лечение.

Все вышесказанное обуславливает актуальность диссертационной работы Гордеевой Ольги Олеговны, посвященной изучению предсказательных и прогностических факторов эффективности неоадьювантной химиотерапии в режиме PlaTax у пациенток с ранним и местно-распространенным трижды негативным раком молочной железы.

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

Общие научные положения в работе Гордеевой О.О. основываются на литературных данных и собственных исследованиях.

Цели и задачи исследования, положения диссертационного исследования сформулированы ясно и убедительно. Результаты достоверны и обоснованы, что обеспечивается достаточным количеством включенных в исследование больных, использованием адекватных методов исследования и статистического анализа.

Диссертационная работа изложена на 143 страницах машинописного текста и состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 111 источников, в том числе 15 отечественных и 96 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 36 таблицами и 52 рисунками.

Во введении автор определяет актуальность исследования, цели и задачи, его научную новизну и практическую значимость, описывает методологию исследования, и представляет степень достоверности работы, результаты ее апробации и положения, выносимые на защиту.

В *первой главе* представлен обзор литературы, включающий современные научные сведения по изучаемой проблеме. Автор приводит данные, касающиеся эпидемиологии рака молочной железы, состоянию и результатам современного лечения раннего и местно-распространённого рака молочной железы. В главе приведены данные большого количества рандомизированных исследований и мета-анализов, исследующих данную проблему. Отдельно описаны результаты использования препаратов платины в лечении трижды негативного рака молочной железы. Оценены имеющиеся на сегодняшний момент данные о предсказательных и прогностических факторах, используемых в клинической практике.

Во *второй главе* (Материалы и методы) приводится характеристика включённых в исследование пациенток. Дано описание клинических, морфологических и иммунологических характеристик. Описан используемый режим химиотерапии и модификация режима в зависимости от развития токсичности. Приведены использованные хирургические методики, включая установку меток в первичную опухоль и регионарный критерии проведения адъювантной терапии, а также статистическая обработка результатов.

Третья глава посвящена представлению результатов исследования. Показано, что режим PlAtax характеризуется высокой непосредственной эффективностью и переносимой токсичностью. Клиническая эффективность составила 85,8%, частота достижения pCR достигла 60,5%, а частота trCR – 58,1%. Режим характеризуется умеренной гематологической токсичностью, кроме того наиболее частыми нежелательными явлениями были периферическая полинейропатия, а также нефротоксичность. Трёхлетняя безрецидивная выживаемость составила 68,4%, большинство рецидивов реализовывалось в срок до 2 лет. Трёхлетняя общая выживаемость составила 77,6%. Другими важными с прогностической точки зрения факторами являются размер опухоли, статус регионарных лимфоузлов на момент начала лечения, степень дифференцировки опухоли. Автором показано, что

задержка оперативного лечения после окончания химиотерапии на срок более одного месяца приводит к значимому сокращению 3-летней БРВ: с 87,1 до 62,5%, ($p=0,047$).

В *четвертой главе* представлен анализ группы пациенток старше 60 лет. Показано, что возраст является важным прогностическим фактором: трёхлетняя безрецидивная выживаемость значительно ниже у пациенток старше 60 лет. Пациентки этой группы имеют отличный от остальной группы пациенток профиль токсичности, а также паттерн метастазирования (более частое висцеральное поражение против поражения ЦНС у пациенток более молодой возрастной группы).

В *пятой главе* представлены данные анализа иммунологических характеристик, имеющих большую перспективу в плане дальнейшего изучения. Основными предсказательными факторами достижения полного лечебного патоморфоза явились уровень Ki67, уровень TILs, а также сочетание этих двух параметров: при уровне $Ki67 \geq 50\%$ и $TILs \geq 5\%$ pCR достигал 75%. Доказательно продемонстрирована прогностическая значимость такого индекса как PLR, а также предиктивная и прогностическая значимость отдельных субпопуляций лимфоцитов. В частности высокая прогностическая значимость выявлена для таких новых иммунологических маркеров как PLR (OB: 92,4% vs 73,4%, $p=0,01$), NKT+CD25+ (OB: 26,7% vs 87,8%, $p=0,01$), CD8+ (OB: 64,8% vs 83,8%, $p=0,047$), CD25+(OB: 69,1% vs 84,2%, $p=0,031$).

В *шестой главе* представлено обсуждение результатов исследования, оценка полученных данных и сопоставление их с литературными данными.

В *заключении* кратко резюмированы основные результаты работы. *Выводы* диссертации корректны, объективны и полностью соответствуют поставленным задачам. Представлены практические рекомендации. Список литературы полностью соответствует ссылкам в тексте.

Автореферат отражает основные положения диссертации.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна не вызывает сомнений. В ходе экспериментальных исследований автором на большом клиническом материале было проведено изучение нового платиносодержащего режима химиотерапии P1aTax, оценена его эффективность и токсичность.

Автором выделены клинические, морфологические и иммунологические характеристики, имеющие наибольшую роль в предсказании ответа на терапию и прогнозирование отдаленных результатов лечения. Достижение pCR является важнейшим прогностическим фактором, увеличивая как трёхлетнюю БРВ (44,3% vs 89,1%, $p < 0,0001$), так и трёхлетнюю ОВ (61,5% vs 91,6%, $p = 0,001$). Кроме того, доказано, что прогностически важным является не только наличие остаточной опухоли, но и её размер ($p < 0,0001$). В ходе анализа автор доказал, что основными прогностическими факторами были достижение полного лечебного патоморфоза, размер опухоли, статус регионарных лимфоузлов на момент начала лечения, степень дифференцировки опухоли, а также возраст пациенток, что заслуживает особого внимания.

Достоверность положений, выводов и рекомендаций подтверждена достаточным объемом клинического материала, применением современных методов исследований и статистической обработки полученных данных. Положения, выводы и практические рекомендации логичны и выражают суть проведенного диссертационного исследования.

Значимость полученных результатов для развития медицинской науки

Полученные Гордеевой О.О. данные на большом клиническом материале позволяют сделать заключение об эффективности и переносимой токсичности изученного режима. Данные об особых характеристиках опухоли и течения заболевания у пациенток старшей возрастной группы позволяют в дальнейшем рассматривать эту группу в отдельности от остальных. Чрезвычайный интерес представляют ранее не изученные

иммунологические маркеры, которые могут в дальнейшем играть роль для прогнозирования течения заболевания.

Продолжение изучения этих тем могут позволить увеличить выживаемость и улучшить качество жизни больных трижды негативным раком молочной железы II-III стадий.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты диссертационной работы могут быть использованы как основа для дальнейшего изучения платиносодержащих режимов в неоадьювантном режиме для трижды негативного рака молочной железы II-III стадий. Более того, в работе представлены некоторые иммунологические характеристики, которые имели как предиктивную, так и прогностическую роль. Дальнейшее изучение этих факторов, а также других клинических и морфологических характеристик может позволить оптимизировать лечение пациентов с ранним и местно-распространённым трижды негативным раком молочной железы.

Вопросы и замечания

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет.

Заключение

Диссертационная работа Гордеевой Ольги Олеговны на тему «Предсказательные и прогностические факторы эффективности неоадьювантной химиотерапии в режиме PlaTax у больных трижды негативным раком молочной железы II-III стадий», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 14.01.12 – онкология, является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, посвященной решению актуальной научной задачи современной онкологии - улучшению результатов лечения больных с трижды негативным раком молочной железы, а также предсказательным и прогностическим факторам эффективности неоадьювантной химиотерапии в режиме PlaTax у пациентов.

По актуальности, новизне, теоретической и практической значимости диссертация полностью соответствует критериям, содержащимся в п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 (с изменениями от 01.10.2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Гордеева Ольга Олеговна, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Отзыв на диссертацию обсужден и одобрен на заседании отдела лекарственного лечения опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России протокол № 10 от 27.11.2020г.

Заведующая отделом лекарственного лечения опухолей

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор



Владимирова Л.Ю.

Подпись доктора медицинских наук, профессора

Владимировой Любови Юрьевны «заверяю»



Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России

доктор биологических наук, доцент



Дженкова Е.А.

Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России).

344037, Российская Федерация, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, д.63

Тел. 8 (863) 200-10-00, 8 (863) 300-02-00

e-mail: onko-secretar@mail.ru, сайт: www.rnioi.ru