

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук
Слонимской Елены Михайловны на диссертационную работу
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

Актуальность темы

Проблема рака молочной железы (РМЖ) продолжает оставаться одной из наиболее социально значимых в здравоохранении: доля этой патологии в структуре онкологической заболеваемости среди женского населения в России составляет 21,1% и при этом, показатели заболеваемости продолжают неуклонно расти. В структуре смертности женщин злокачественные новообразования молочной железы также имеют наибольший удельный вес (16,4%), занимая 1-е место в возрастной группе 40 лет и старше. Согласно существующим современным воззрениям, практически все больные, страдающие РМЖ, нуждаются в проведении комбинированного лечения. Применение адьювантной системной химио-, гормоно и/или таргетной терапии после радикального оперативного вмешательства достоверно снижает риск развития рецидива заболевания и летальных исходов. Однако, несмотря на существенные успехи, достигнутые в лечении операбельного рака молочной, сохраняется достаточно высокая частота прогрессирования, и нередко возврат к опухолевому росту наблюдается даже при самых ранних стадиях опухолевого процесса. Такая ситуация диктует необходимость поиска новых, более эффективных подходов к лечению. Это касается многих аспектов: определения наилучшей последовательности лекарственного и хирургического этапов при различных подтипах РМЖ, использования дозоинтенсивных режимов химиотерапии, необходимости назначения адьювантной химиотерапии при люминальных подтипах ранних стадий и т.д. Стало очевидным, что выбор терапии, основанной

на анализе стандартных клинико-морфологических параметров, далеко не всегда обеспечивает ожидаемую эффективность. В этом отношении большой интерес представляет выбор лучшей системы оценки ответа опухоли на лечение, а также исследование дополнительных параметров как в первичной, так и в резидуальной опухоли с целью определения их предсказательной и прогностической значимости и решения вопроса о целесообразности и выборе постнеoadьювантной терапии.

С представленных позиций, актуальность и своевременность выполненной автором диссертационной работы не вызывает сомнений.

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

В диссертация Фроловой М.А. на большом клиническом материале и высоком методическом уровне проведено исследование неoadьювантной дозоинтенсивной платиносодержащей химиотерапии раннего тройного негативного РМЖ, а также последовательных схем антрациклин-таксан-содержащей химио/таргетной терапии HER2-позитивного РМЖ. При анализе ответа опухоли на лечение использован современный подход – оценка резидуальной опухоли по системе RCB и выявлена значимость ее комплексной характеристики. Проанализирован целый ряд клинических, морфологических, молекулярно-биологических факторов, включая динамику изменения показателей Ki67 и инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (ИОЛ), в отношении их влияния на достижение полной патоморфологической регрессии. Протестирована стратегия короткого курса предоперационной гормонотерапии и выявлены факторы, которые подлежат, в том числе, динамической оценке и позволяют обоснованно назначить адьювантную химиотерапию при люминальном HER2-негативном подтипе в отсутствии доступа к прогностическим генетическим тестам.

Концепция исследования и сделанные автором выводы основаны на тщательном анализе данных литературы и научных исследований, сборе

значительного количества собственных клинических наблюдений и тщательной проработке материала с использованием статистических методов, отвечающих современным требованиям доказательной медицины. Все это обеспечивают достоверность полученных результатов исследования, а также сформулированных выводов и рекомендаций.

Научная и практическая значимость полученных результатов

Результаты проведенного автором исследования имеют большое практическое и теоретическое значение. На основании полученных данных сформулирована возможность индивидуализации подходов к лечению больных ранними стадиями рака молочной железы всех подтипов. Определены маркеры, влияющие на выбор тактики лечения наследственного и спорадического тройного негативного РМЖ. При Her2 позитивном РМЖ показана необходимость выбора тактики лечения индивидуально для люминального и нелюминального подтипов. Определены подгруппы больных тройным негативным и Her2 позитивным подтипов, нуждающиеся в проведении дополнительной адъювантной терапии на основании оценки характеристик резидуальной опухоли.

В лечении больных люминальным Her2 негативным РМЖ применен инновационный подход, а именно использование короткого «тестового» курса предоперационной гормонотерапии, что позволяет оптимизировать тактику адъювантной лекарственной терапии. Впервые такой подход изучался у больных в пременопаузе.

Основные результаты диссертационной работы и выводы, полученные в ходе проведения настоящего исследования, могут быть рекомендованы к изучению и внедрению в клиническую практику всем специалистам, которые занимаются проведением лекарственной терапии пациентов со злокачественными новообразованиями.

Содержание и завершенность диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, пяти глав, выводов,

клинических рекомендаций и списка литературы, который включает в себя 131 источник, из которых 7 являются работами российских авторов. Диссертация изложена на 200 страницах машинописного текста, хорошо иллюстрирована, включает 36 рисунков и 46 таблиц.

В разделе «Введение» автором коротко представлены основные данные об актуальности изучаемой проблемы, возможных путях её решения, а также сформулированы цель, задачи исследования, обозначены теоретическая и практическая значимость выполненной диссертационной работы, представлены положения, выносимые на защиту. Хочется отметить, что цель, обозначенная автором, как «улучшение результатов лечения... за счет проведения НАЛТ» не в полной мере отражает объем выполненной работы. Представляется, что более правильным было бы определение цели - как разработка новых методологических подходов к определению выбора системной терапии у больных ранним РМЖ при различных подтипах, поскольку предоперационная лекарственная терапия – это «инструмент», с помощью которого это оказалось осуществимым, и дополнительно, еще оценивался целый ряд значимых предсказательных и прогностических критериев.

В первой главе диссертации представлен обзор литературы, в котором говорится об истории развития неоадьювантного подхода в лечении ранних стадий РМЖ. Проанализированы возможные схемы, применяемые в предоперационном режиме при лечении тройного негативного и Her2 позитивного РМЖ. Отдельные разделы посвящены дозоинтенсивным и платиносодержащим режимам, которые могут повысить эффективность лечения. Подробно представлена характеристика инновационной системы оценки ответа опухоли на лечение – RCB. Определена необходимость изучения дополнительных параметров резидуальной опухоли с целью оценки возможного исхода заболевания и необходимости индивидуализации в отношении выбора лечебной тактики. В разделе, посвященном люминальному Her2 негативному подтипу, подчеркивается выраженная гетерогенность этой группы опухолей, что создает существенные трудности в определении тактики лечения и рассматриваются

возможные пути решения данной проблемы.

Глава написана очень хорошим литературным языком, легко и с интересом читается. Обращает на себя внимание критический характер анализа литературных данных, логически указывающий на необходимость предпринятых автором исследований.

В главе «Материалы и методы» представлена подробная характеристика больных, включенных в исследование. Обозначены оцениваемые параметры, перечислены используемые диагностические и лечебные мероприятия, статистические методы.

В главе 3, «Предоперационная химиотерапия у больных тройным негативным подтипом рака молочной железы T1-2N0-1M0 стадий», автор подробно анализирует различные факторы, влияющие на достижение полной патоморфологической регрессии (пПР) и выживаемость во всей группе ТН РМЖ и в подгруппах с наличием и отсутствием мутаций в генах *BRCA1/2*, включая построение ROC-кривой для выявления пороговых значений Ki67 и ИОЛ. Для поиска наиболее информативных маркеров проведен не только однофакторный, но и многофакторный анализ. Высокие показатели достижения пПР и выживаемости при проведении разработанного автором 8-недельного курса дозоинтенсивной платиносодержащей химиотерапии, обоснованно свидетельствуют о возможности дэскалации лечения у больных ранним тройным негативным РМЖ. Чрезвычайно интересным представляется анализ интенсивности дозового режима химиопрепаратов в зависимости от возраста и наличия мутаций в генах *BRCA1/2*. На основании данного анализа выработан алгоритм выбора оптимального дозового режима. И, наконец, абсолютно новые и важные данные получены при комбинированной оценке класса RCB, уровня Ki67 и динамики ИОЛ в резидуальной опухоли. Автор убедительно показывает, что выживаемость больных даже с выраженной резидуальной опухолью может кардинальным образом отличаться в зависимости от дополнительных характеристик, что дает возможность индивидуализировать тактику адьювантной терапии.

Четвертая глава диссертационной работы «Предоперационная химиотерапия у больных Her2-позитивным подтипом рака молочной железы T1-2N0-1M0 стадий», начинается с характеристики больных в зависимости от состояния рецепторного статуса. При этом анализ факторов, влияющих на достижение пПР, проведен отдельно для люминального и нелюминального подтипов, а также с учетом таких факторов, как экспрессия андрогеновых рецепторов и уровень ИОЛ. Значительный интерес представляют данные о влиянии уровня ИОЛ на достижение пПР в зависимости от рецепторного статуса опухоли. Если при люминальном HER2-позитивном подтипе высокий уровень ИОЛ обеспечивает высокую частоту достижения пПР при стандартной антрациклин/таксан содержащей ХТ, то при нелюминальном подтипе показан выигрыш от проведения только платиносодержащей химиотерапии при высоком уровне ИОЛ. Также как и при тройном негативном подтипе, показана важность комплексной оценки резидуальной опухоли. Следует отметить, что в отличие от тройного негативного подтипа, при Her2 позитивных опухолях исходно не наблюдается повышенного уровня ИОЛ. Автор интересно оценивает и интерпретирует этот феномен: при изучении повторной биопсии опухоли после 3-х недель лечения отмечается достоверное повышение ИОЛ по сравнению с исходной опухолью. И было показано, что практически у всех больных с повышением ИОЛ наблюдалась пПР. При оценке резидуальной опухоли помимо классов RCB ключевое значение имеет уровень Ki67, поскольку при высоком уровне Ki67 в сочетании с классом RCBII-III требуется проведение дополнительной адьювантной терапии.

В главе 5, посвященной гормонотерапии у больных с люминальным Her2-негативным раком молочной железы T1-2N0-1 стадий, представлен анализ применения короткого курса предоперационной гормонотерапии для выработки оптимальной тактики лечения. Изучение динамики таких морфологических показателей как Ki67, РЭ и РП, позволило классифицировать больных по возможному исходу заболевания. Автором убедительно показано, что проведение 2-3 недельного курса гормонотерапии приводит к достоверному

снижению уровня Ki67, как у больных, находящихся в менопаузе, так и у пременопаузальных пациенток. Интересно, что динамика рецепторного статуса различается в зависимости от функционального состояния. Так, у больных в менопаузе наблюдается достоверное снижение уровня РЭ, а у пациентов в пременопаузе – уровня РП. Оказалось, что снижение уровня Ki67 ниже 10% обеспечивает высокие показатели выживаемости, что позволяет отказаться от проведения адъювантной химиотерапии. В случае повышения или сохранения высокого уровня Ki67, автор предлагает алгоритм назначения адъювантной терапии в зависимости от таких дополнительных характеристик опухолевого процесса, как динамика экспрессии РЭ и/или РП, степень злокачественности, наличие метастазов в лимфатических узлах и лимфоваскулярная инвазия. Такой подход позволяет индивидуализированно подходить к выбору объема адъювантной терапии и избежать необоснованной токсичности.

Следует отметить интересное решение автора в отношении того, что в конце глав, представляющих основные результаты исследования (3-5), имеются разделы, посвященные обсуждению. Такой формат позволил создать очень целостное и законченное представление о рассматриваемых вопросах, в котором не просто анализируются полученные результаты, но и соотносятся с имеющимися литературными данными.

В заключительной части диссертации автором проведен краткий анализ полученных результатов, преимуществ и недостатков выполненного исследования. Дается обоснование значимости полученных выводов, оценивается их возможное влияние на клиническую практику.

Сформулированные автором выводы полностью соответствуют поставленным задачам и дают на них исчерпывающие ответы.

Существенных замечаний к работе нет. Высказанные соображения в отношении возможной формулировки цели исследования – не носят принципиального характера, прежде всего это видение автора. Однако хотелось бы сделать несколько пожеланий. В ходе выполнения исследования автором получены значимые результаты в отношении определения дополнительных

предсказательных и прогностических факторов, подходов к их оценке, позволяющих индивидуализировать выбор объема системной терапии при различных молекулярных подтипах РМЖ. Мне представляется, что многие из этих данные могли быть оформлены в виде патентов. И еще один момент, касающийся логического завершения выполненной работы – это разработка и создание математических моделей или компьютерных программ, которые позволили бы более четко определять выбор тактики лечения, а соответственно, предполагать повышение его эффективности. Нет сомнения в том, что это придало бы еще большую практическую значимость выполненному исследованию. В целом же, все это свидетельствует о том, что работа имеет очень хорошие перспективы для своего продолжения.

Оценка содержания и оформлении диссертации

Оформление диссертационной работы Фроловой Моны Александровны «Роль неоадьювантного подхода в лечении первично операбельного (T1-2N0-1M0 стадий) рака молочной железы» соответствует современным требованиям и стандартам. Результаты диссертации имеют большое практическое значение и могут оказать позитивное влияние на клиническую практику специалистов, занимающихся лечением злокачественных новообразований, в частности рака молочной железы.

Заключение

Таким образом, в диссертационной работе 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, разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое крупное достижение в развитии перспективного направления в 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 ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры онкологии медицинского факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»

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.

Д. м. н., профессор

Слонимская Елена Михайловна

01.06.2020

Личную подпись *Слонимской Елены Михайловны*
ЗАВЕРЯЮ

ЗАМЕСТИТЕЛЬ НАЧАЛЬНИКА
УПРАВЛЕНИЯ КАДРОВ



Краснова Е.П.
25.05.2020