

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук
Сакаевой Дины Дамировны 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

Диссертационная работа Фроловой Моны Александровны посвящена актуальной проблеме современной онкологии. Рак молочной железы (РМЖ) остается ведущей проблемой в структуре онкологических заболеваний женского населения. Несмотря на совершенствование методик лечения раннего рака молочной железы, частота прогрессирования заболевания остается высокой и представляет большую социальную проблему, так как лечение диссеминированных больных требует огромных материальных затрат и не приводит к излечению. Таким образом, поиск новых подходов к лечению больных ранними стадиями РМЖ представляется чрезвычайно важной задачей.

Одним из последних нововведений в лечении ранних стадий тройного негативного и Her2-позитивного подтипов РМЖ стало внедрение неоадьювантного подхода, что позволило выполнить большее количество органосохраняющих операций. Было показано, что достижение полной патоморфологической регрессии (пПР) ведет к значительному возрастанию показателей выживаемости по сравнению с больными, у которых имеется резидуальная опухоль. К сожалению, попытки увеличить достижение пПР с помощью включения дополнительных препаратов в стандартные схемы лечения не привели к желаемому результату. И в последнее время фокус внимания переключился с пПР на резидуальную опухоль. Исследования показывают, что проведение дополнительного «постнеоадьювантного» лечения с целью воздействия на резидуальную опухоль может привести к повышению

выживаемости. Однако непонятно, все ли больные с резидуальной опухолью имеют негативный прогноз и нуждаются в дополнительной терапии, распространенные на сегодняшний день методики оценки не дают четкого ответа на это вопрос.

Лечение ранних стадий люминального Her2 негативного рака вызывают наибольшие сложности с практической точки зрения, учитывая выраженную гетерогенность данной группы опухолей и отсутствие широкого доступа к генетическим тестам. Необходим поиск методик, направленных на выявление показаний для назначения химиотерапии, выбора тактики гормонотерапии.

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

На репрезентативной выборке, основанной на лечении 365 больных, проведен детальный анализ результатов применения неоадьювантного подхода в лечении различных подтипов РМЖ. Полученные результаты апробированы в различных подразделениях НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина и доказывают эффективность и безопасность разработанного подхода.

Достоверность полученных результатов обусловлена тем, что представленные в работе теоритические положения, выводы и методологические подходы основаны на глубокой и тщательной проработке значительного объема материала с применением комплекса современных статистических методов, адекватных поставленным задачам. Представленный объем клинических наблюдений и качество обработки данных являются достаточными для решения поставленных задач, обеспечивают достоверность результатов исследования, а также сформулированных автором выводов.

Научная и практическая значимость полученных результатов

Полученные диссертантом результаты имеют большое научное и практическое значение, и дают возможность на их основании представить современную стратегию лечения раннего рака молочной железы различных

подтипов. Убедительно показана роль неоадьювантной химиотерапии при тройном негативном и Her2 позитивном подтипах РМЖ в плане определения прогноза и индивидуализации подхода к постнеоадьювантной терапии. Выявление различных факторов, влияющих на достижение пПР при тройном негативном подтипе в зависимости от мутаций в генах BRCA1/2 и при Her2 позитивном подтипе РМЖ в зависимости от экспрессии гормональных рецепторов, имеет большое научное значение для планирования последующих исследований. Убедительно показана необходимость исследования резидуальной опухоли по системе RCB, а также определение в резидуальной опухоли таких показателей как уровень ИОЛ и Ki67.

На адекватном задачам исследования клиническом материале показана роль короткого курса предоперационной гормонотерапии в лечении больных ранними стадиями люминального Her2 негативного подтипа РМЖ. Изучение динамики таких морфологических показателей как Ki67, уровень рецепторов эстрогенов и прогестерона, позволяют индивидуализировать тактику лечения этой гетерогенной подгруппы больных. Показано, что часть больных может избежать токсичного лечения, а у части стоит обоснованно эскалировать терапию и выбрать оптимальный вариант гормонотерапии.

Особенно ценным с точки зрения практического здравоохранения является то, что предложенные диссертантом морфологические параметры и методы оценки резидуальной опухоли не требуют дополнительных материальных и временных затрат.

Полученные результаты и выводы могут быть рекомендованы к практическому применению всем специалистам, занимающихся лекарственной терапией злокачественных новообразований.

Содержание и завершенность диссертации

Диссертация состоит из введения, пяти глав, выводов, клинических рекомендаций и списка литературы, включающего 131 источник, из которых 7 - работы отечественных авторов. Работа изложена на 200 страницах

машинописного текста, иллюстрирована 46 таблицами и 36 рисунками.

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

В главе 1, «Обзор литературы», в полной мере отражены исторические предпосылки внедрения неоадьювантного подхода в схемы лечения больных ранними стадиями рака молочной железы, его преимущества и недостатки. Проведен детальный анализ стандартных и исследуемых режимов неоадьювантной терапии при тройном негативном (включая BRCA-ассоциированный рак) и Her2 позитивном подтипах РМЖ, в том числе дозоинтенсивных и платиносодержащих схем. Обоснована необходимость изучения универсальной системы оценки резидуальной опухоли, такой как RCB. Автор говорит о перспективности изучения дополнительных маркеров первичной и резидуальной опухоли, таких как инфильтрирующие опухоль лимфоциты (ИОЛ), для определения прогноза и индивидуализации тактики лечения. В данной главе рассмотрены сложности в выборе тактики лечения больных ранними стадиями люминального Her2 негативного подтипа РМЖ. Автор акцентирует внимание на необходимости поиска дополнительных инструментов для выработки оптимальной тактики ведения данных больных. Материал главы изложен хорошим литературным языком.

Глава 2, «Материалы и методы», автором изложен дизайн проводимого исследования, дана общая характеристика пациентов, включенных в исследование, последовательность проводимых диагностических и лечебных манипуляций.

Глава 3, «Предоперационная химиотерапия у больных тройным негативным подтипом рака молочной железы T1-2N0-1M0 стадий», дана подробная характеристика больных тройным негативным подтипом РМЖ, в том числе в зависимости от наличия мутаций в генах BRCA1/2. Далее проведен тщательный анализ факторов, влияющих на достижение RCB0 и RCB0+I при проведении

дозоинтенсивного платиносодержащего режима химиотерапии, включая характеристики первичной опухоли, а также факторы, связанные с лечением. Следует отметить, что в исследование были включены 42 пациентки с наследственными мутациями в генах *BRCA1/2*, что является очень ценным, учитывая редкость данных мутаций. Автор убедительно показывает, что различные факторы влияют на частоту достижения RCB0 у больных наследственным и спорадическим РМЖ тройного негативного подтипа. Далее автором показана важность оценки резидуальной опухоли по системе RCB, что, как оказалось, позволяет классифицировать опухоли по группам риска, в том числе при ранних стадиях. Помимо этого, автором изучены такие параметры резидуальной опухоли, как Ki67 и уровень ИОЛ, что дало возможность дополнить прогностическую информацию к классам RCB. Очень важным наблюдением явился рост уровня ИОЛ в процессе проведения предоперационной химиотерапии, что, по всей видимости, является определяющим в прогнозировании выживаемости. Так, оказалось, что больные даже с выраженной остаточной опухолью (RCBII-III) но повышением уровня ИОЛ имеют результаты выживаемости схожие с выживаемостью больных с пПР (RCB0). Интересно, что именно характеристики резидуальной, а не первичной, опухоли оказывают решающее влияние на прогноз.

Глава 4, «Предоперационная химиотерапия у больных Her2-позитивным подтипом рака молочной железы T1-2N0-1M0 стадий», посвящена различным аспектам неоадьювантной химиотерапии у больных Her2 позитивным РМЖ. В начале главы даны подробные характеристики больных люминального и нелюминального Her2 позитивного подтипов, при этом выявлены существенные различия, что служит основанием относиться к данным подтипам как к самостоятельным заболеваниям. Далее проведена оценка факторов, влияющих на частоту достижения RCB0 и RCB0+I для всей группы больных, а также для люминального и нелюминального подтипов. В группе нелюминального подтипа обращает на себя внимание очень высокая частота достижения RCB0 при высоком уровне ИОЛ и проведении платиносодержащей химиотерапии, однако

небольшое число наблюдений не позволяет сделать однозначных выводов. Отдельный раздел посвящен изучению динамики различных характеристик опухоли после 3-х недель проведения химиотерапии. Автором показано, что проведение терапии паклитакселом и трастузумабом приводит к достоверному повышению уровня ИОЛ, что, по всей видимости, является ключевым моментом, так как практически у всех этих больных в дальнейшем достигнута пПР. Далее, как и при тройном негативном подтипе проведена оценка ответа опухоли на лечение по системе RCB. Отмечено прогностическое значение уровня Ki67 в резидуальной опухоли. Так оказалось, что выживаемость больных с RCBII+III и Ki67<20% схожа с выживаемостью больных с RCB0+I, в то время как выживаемость при RCBII+III и Ki67≥20% оказалась достоверно хуже. Таким образом, удалось выделить группу больных, которые нуждаются в проведении постнеоадьювантной терапии.

Глава 5, «Предоперационная гормонотерапия у больных с люминальным Her2-негативным раком молочной железы T1-2N0-1 стадий», посвящена определению наилучшей тактики лечения больных люминальным подтипом рака молочной железы, крайне гетерогенной группы с точки зрения прогноза и чувствительности к различным видам терапии. Автором применен короткий «тестовый» курс предоперационной гормонотерапии для определения динамики таких морфологических показателей как Ki67, РЭ и РП, впервые такой анализ проведен у больных в пременопаузе. Убедительно показано, что при снижении уровня Ki67 ниже 10%, как для больных в менопаузе, так и в пременопаузе, не требуется назначения адьювантной химиотерапии независимо от исходных характеристик опухоли. В то же время сохранение высокого уровня Ki67 или его повышение на фоне предоперационной гормонотерапии требует проведения адьювантной ХТ, особенно в сочетании с такими неблагоприятными факторами как снижение экспрессии РЭ и/или РП, наличие метастазов в лимфатических узлах, лимфоваскулярная инвазия. У больных в пременопаузе на фоне отсутствия снижения или повышения уровня Ki67 в процессе гормонотерапии тамоксифеном можно обоснованно менять тактику адьювантной терапии на ингибиторы

ароматазы в сочетании с овариальной супрессией.

В разделе «Заключение» представлен анализ полученных результатов, который полностью отражает суть выполненной работы и логично подводит читателя к полученным выводам.

Выводы в количестве 12 соответствуют поставленным задачам и полностью отражают полученные результаты диссертационного исследования. Важность полученных результатов и практическая значимость работы не вызывают сомнений.

Принципиальных замечаний к работе нет.

Оценка содержания и оформлении диссертации

Оценивая в целом диссертационное исследование Фроловой Моны Александровны «Роль неоадьювантного подхода в лечении первично операбельного (T1-2N0-1M0 стадий) рака молочной железы» следует еще раз подчеркнуть, что оно имеет не только большое научное, но и практическое значение. Не вызывает сомнений, что внедрение результатов работы в практическую деятельность позволит улучшить результаты лечения больных ранними стадиями рака молочной железы.

Заключение

Диссертация Фроловой Моны Александровны «Роль неоадьювантного подхода в лечении первично операбельного (T1-2N0-1M0 стадий) рака молочной железы» является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, которая вносит значительный вклад в развитие клинической онкологии. В целом по своей актуальности, научной новизне и практической значимости результатов, полученных на современном методологическом уровне, диссертация Фроловой М.А., 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:

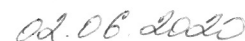
Заместитель главного врача по онкологии ООО «МД Проект 2010», г. Уфа.

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.



Сакаева Дина Дамировна



Подпись д.м.н. Сакаевой Д.Д. «заверяю»:

Начальник отдела по работе с персоналом
ООО «МД Проект 2010», г. Уфа



Ярочкина Т.Ю.

Адрес: 450071, г. Уфа, Лесной проезд 4

e-mail: Ufa.hospital@mcclinics.ru

тел.: 8(3472)160303