

«УТВЕРЖДАЮ»

Генеральный директор
федерального государственного бюджетного
учреждения «Национальный медицинский
исследовательский центр онкологии»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор
Кит Олег Иванович
«16» 04 2020 года

ОТЗЫВ

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Фроловой Моны Александровна на тему: «Роль неоадьювантного подхода в лечении первичнооперабельного (T1-2N0-1M0 стадий) рака молочной железы», представленной к официальной защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология

Актуальность темы диссертационного исследования

Представленная диссертационная работа Фроловой Моны Александровны посвящена актуальной проблеме неоадьювантного лечения больных первично-операбельным раком молочной железы. В настоящее время широко внедряются различные подходы в зависимости от подтипа этого заболевания, направленные на элиминацию микрометастазов и дальнейшее улучшение результатов лечения. Так, при агрессивных вариантах- HER2-положительном и трижды-негативном - усилия были направлены на увеличение частоты полных патоморфологических регрессий, деэскалацию хирургического лечения, использование различных цитостатиков и дозоинтенсивных режимов. Однако в последнее время пришло понимание того, что добиться такого увеличения частоты пПР, которое транслировалось бы в значимое увеличение выживаемости, крайне сложно. Теперь в отечественной и мировой литературе рассматривают резидуальную опухоль, прежде всего с позиции воздействия на нее «постнеоадьювантно» с целью увеличения выживаемости. Вместе с тем в публикациях отсутствует универсальный подход к лечению таких больных, и

не ясно всем ли больным с резидуальной опухолью нужно применять терапию дополнительно. Из этого вытекают вопросы выбора наилучшей системы оценки ответа опухоли на лечение и поиск дополнительных параметров резидуальной опухоли для дальнейшей индивидуализации прогноза. При этом наибольшим диапазоном мнений отличается выбор тактики лекарственной терапии при гормонзависимом РМЖ, связанный с выраженной гетерогенностью опухолей этого подтипа.

Проведение поиска дополнительных критериев для определения наилучшей тактики лечения после неoadьювантной терапии больных первично-операбельным раком молочной железы представляется крайне важным.

Актуальность темы диссертационного исследования не вызывает сомнений, так как цели и задачи направлены на улучшение результатов лечения больных ранними стадиями раком молочной железы различных подтипов с использованием оптимизации тактики воздействия на резидуальную опухоль за счет индивидуализации подходов к проведению дальнейшей терапии.

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

Общие научные положения в работе Фроловой М.А. основаны на глубоком изучении данных литературы и результатах собственных исследований. Диссертант применила системный подход при изучении результатов комплексного обследования и лекарственного лечения больных раком молочной железы ранними стадиями различных подтипов. Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций подтверждены большим клиническим материалом, тщательностью обработки и разносторонним обсуждением полученных результатов. Выводы диссертационного исследования соответствуют поставленным задачам, информативны, логично вытекают из результатов исследования и представляют большой научный и клинический интерес.

Научная новизна исследования, достоверность и ценность полученных результатов

Новизна избранного направления исследования очевидна. На большом клиническом материале (365 больных) проведено комплексное обследование больным ранними стадиями раком молочной железы различных подтипов. В настоящем исследовании проведен проспективный анализ полученных данных, в том числе у больных ранним тройным негативным РМЖ (включая больных с мутациями в генах *BRCA1/2*) и выполнена оценка эффективности 8-ми недельного дозоинтенсивного платиносодержащего курса химиотерапии. Впервые автором осуществлен поиск предиктивных факторов ответа на химиотерапию отдельно для больных *BRCA*-ассоциированным и спорадическим тройным негативным РМЖ с включением таких параметров как экспрессия рецепторов андрогенов и уровень лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль(ИОЛ). Проведено изучение резидуальной опухоли по системе RCB. Показано, что эта система при ранних стадиях позволяет классифицировать опухоли по 4 группам риска. Изучение таких параметров резидуальной опухоли, как Ki67 и уровень ИОЛ, привносит дополнительную прогностическую информацию к классам RCB. При Her2-позитивном раке проведен поиск факторов, предсказывающих эффективность стандартной антрациклин/таксан содержащей химиотерапии отдельно для люминального и нелюминального подтипов. Исследована роль добавления карбоплатина к стандартной химиотерапии при нелюминальном подтипе. Показано значение ИОЛ в качестве предиктора ответа на лечение. Изучено выполнение повторной биопсии после 3-х недель терапии в плане оценки динамики таких показателей как Ki67 и ИОЛ. Проведена оценка резидуальной опухоли по системе RCB. Показана дополнительная роль Ki67 в плане определения прогноза.

В диссертации убедительно продемонстрировано, что проведение неоадьювантной терапии при раннем тройном негативном и Her2-позитивном РМЖ позволяет получить важную прогностическую информацию и выделить группу больных, нуждающихся в дополнительной адьювантной терапии.

При люминальном Her2-негативном подтипе РМЖ проведен анализ факторов, влияющих на снижение уровня Ki67 при проведении 2-х недельного курса гормонотерапии, показано прогностическое значение динамики таких показателей как уровень экспрессии рецепторов эстрогенов (РЭ), рецепторов прогестерона (РП) и ИОЛ. Впервые такой анализ проведен у больных в пременопаузе. Аргументировано определены категории больных, у которых тактика адъювантной терапии может быть изменена на основании данных, полученных при проведении курса предоперационной гормонотерапии. Уточнен алгоритм выбора тактики лечения для данных групп пациентов.

Достоверность положений и выводов не вызывает сомнений. Работа проведена на большом количестве клинических наблюдений (365 больных раком молочной железы), четко сформулированы цель и задачи исследования. Обработка полученных данных проведена современными статистическими методами исследования.

Результаты диссертации представляют большой интерес для современной онкологии. Основные положения диссертации представлены в полном объеме в материалах научных конференций, а также в научно-практических журналах (2010-2019г.) и содержатся в 14 публикациях, в том числе в 10 статьях, опубликованных в изданиях, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России. Автореферат отражает основные положения диссертации.

Значимость полученных результатов для развития медицинской науки

Выполненная работа явилась всесторонним исследованием, проведенным на основе большого клинического материала, продемонстрировавшем современные, научно обоснованные пути решения актуальной проблемы клинической онкологии – повышения эффективности лечения больных ранними стадиями раком молочной железы различных подтипов.

Сформулированные в диссертации выводы и рекомендации представляют обоснованный интерес для медицинской науки и практического

здравоохранения. Представленные в работе данные позволяют проводить адекватное лечение больных ранними стадиями раком молочной железы различных подтипов с учетом оценки резидуальной опухоли по системе RCB и выделении групп риска, а также индивидуализации подходов к проведению дальнейшей терапии.

Результаты работы апробированы и внедрены в повседневную клиническую практику онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №2 НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Замечания по диссертации

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. К числу замечаний по оформлению следует отнести небольшие стилистические неточности в тексте диссертации, что не сказывается на общей положительной оценке данной диссертационной работы.

Рекомендации по использованию результатов и выводов исследования

Результаты диссертационной работы могут быть реализованы в практической деятельности онкологических стационаров при оказании медицинской помощи пациентам с раком молочной железы различных подтипов на ранних стадиях, а также быть использованы в учебной работе при подготовке специалистов, на курсах повышения квалификации.

Заключение

Диссертация Фроловой Моны Александровны на тему: «РОЛЬ НЕОАДЬЮВАНТНОГО ПОДХОДА В ЛЕЧЕНИИ ПЕРВИЧНООПЕРАБЕЛЬНОГО (T1-2N0-1M0 СТАДИЙ) РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология, является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, посвященной решению актуальной научной проблемы современной онкологии

