

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук  
Семиглазова Владислава Владимировича 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 исследования**

Актуальность проведенного автором исследования не вызывает сомнения- в последние годы предоперационная лекарственная терапия при раннем раке молочной железы (РМЖ) агрессивных подтипов стала приоритетной опцией; она позволяет оценить эффективность проводимого лечения у конкретной больной, в ряде случаев уменьшить объем хирургического вмешательства, а в случае достижения полной патоморфологической регрессии – улучшить прогноз. Продолжается поиск наиболее эффективных схем неоадьювантной терапии, в том числе изучение дозоинтенсивных и платиносодержащих режимов. Кроме того, в последнее время стали все больше говорить о новом направлении, так называемой постнеоадьювантной терапии, которая назначается при наличии резидуальной опухоли. Есть данные о том, что распространенность резидуальной опухоли позволяет прогнозировать течение заболевания. А изучение дополнительных биологических характеристик резидуальной опухоли позволит индивидуализировать лечение.

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

Достоверность основных положений и выводов диссертационной работы не вызывают сомнений. Дизайн исследования понятен, логичен и позволяет произвести правильную оценку прогностической и предиктивной значимости изученных факторов, а также эффективности неоадьювантного лечения больных ранним РМЖ. Работа основана на анализе весомого репрезентативного материала: выполнен клинический, морфологический и молекулярно-генетический анализ данных 365 больных первично-операбельным РМЖ T1-2N0-

1M0 стадий, подвергавшихся неоадьювантному системному лечению. Необходимо отметить хорошее материальное и детально проработанное методическое обеспечение исследования. Количество включенных в анализ больных вполне достаточно для получения достоверных результатов. Все лечебные и диагностические процедуры, включая молекулярно-генетический анализ, выполнены на современном высокотехнологическом уровне.

Автором проанализировано ряд факторов, потенциально влияющих на степень регресса опухоли и, соответственно, на эффективность системного лечения. Доказано что интегрированная оценка степени регресса с такими факторами как уровень инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (ИОЛ) и Ki67 имеет бóльшую прогностическую значимость в отношении риска развития рецидива по сравнению с изолированным анализом данных параметров. Кроме того, убедительно показано, что изменение интенсивности дозового режима химиотерапии оказывает существенно влияние на частоту достижения RCB0 при наличии ключевых мутаций (в частности мутации в генах BRCA1/2).

Важным результатом исследование явилось доказательство необходимости мониторинга уровня Ki67, рецепторов эстрогенов, прогестерона и ИОЛ при люминальном HER2-негативном РМЖ. Автором показано, что короткий (двухнедельный) курс индукционной терапии с последовательной оценкой уровня данных параметров позволяет дать заключение об истинной эффективности проводимой гормонотерапии и скорректировать при необходимости алгоритм адьювантного системного лечения. Это особенно важно, когда речь идет о возможности деэскалации лечения, т.е. отказа от химиотерапии у больных пожилого возраста или пациентов с сопутствующей патологией.

В заключении необходимо отметить, что достоверность полученных автором данных не вызывает сомнений, так как они базируются на анализе современной литературы, собственных результатах, полученных при правильно выбранных методиках исследования (включающих в том числе оценку молекулярного статуса и микроокружения опухоли) и корректной статистической обработке материала.

## **Научная и практическая значимость полученных результатов**

В работе Фровой М.А. впервые представлены данные о предиктивной и прогностической роли интегрированной оценки степени RCB, уровней экспрессии Ki67 и ИОЛ у больных с различными биологическими подтипами РМЖ, подвергшихся неoadъювантному системному лечению. Кроме того, изучено влияние данных факторов, а также статуса BRCA и различных режимов терапии на непосредственные и отдаленные результаты лечения.

Автором доказана значимость оценки градиента уровней Ki67, рецепторов эстрогенов и прогестерона, ИОЛ при индукционном неoadъювантном лечении люминальных форм РМЖ в плане получения прогностической информации о биологическом потенциале опухоли и коррекции постнеoadъювантной терапии.

Автор исследования показала, что тщательная оценка клинко-морфологических характеристик резидуальной опухоли и ее микроокружения позволяет выделить группы риска больных, нуждающихся в коррекции адъювантного алгоритма лечения.

Результаты представленного исследования могут быть использованы в практической деятельности специализированных онкологических лечебных учреждений при планировании и выборе оптимальной тактики неoadъювантного и адъювантного системного лечения больных раком молочной железы, а также использованы в учебном процессе на кафедрах онкологии медицинских вузов.

## **Содержание и завершенность диссертации**

Диссертация состоит из введения, пяти глав, выводов, клинических рекомендаций и списка литературы, в который вошла 131 публикация, из которых 7 - работы отечественных авторов. Работа изложена на 200 страницах машинописного текста, иллюстрирована 46 таблицами и 36 рисунками.

В разделе «Введение» автором освещена актуальность изучаемой 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», автором подробно изложены современные подходы к лечению больных ранними стадиями РМЖ, в том числе обоснованность применения неoadъювантной терапии. Представлен обзор современных режимов химиотерапии, а также возможных путей повышения эффективности лечения различных подтипов РМЖ. Подробно указаны сложности лечения люминального Her2 негативного подтипа, особенно в отсутствие доступа к генетическому тестированию. Отдельный раздел посвящен анализу существующих методов морфологической оценки ответа опухоли на предоперационную терапию, а также дополнительных характеристик резидуальной опухоли.

В целом автор акцентирует внимание на нерешенных проблемах, большая часть которых будет в дальнейшем изучаться в диссертационном исследовании.

В главе 2, «Материалы и методы», приведена общая характеристика больных, включенных в исследование, а также последовательность применяемых в исследовании диагностических и лечебных мероприятий, используемых статистических методов.

В главе 3, «Предоперационная химиотерапия у больных тройным негативным подтипом рака молочной железы T1-2N0-1M0 стадий», изучалась эффективность и переносимость 8-ми недельного дозоинтенсивного курса химиотерапии с включением антрациклинов, таксанов и препаратов платины. Был проведен однофакторный и многофакторный анализ факторов, предсказывающих эффективность проводимого режима. Причем отдельно данный анализ был проведен для больных спорадическим и наследственным РМЖ. Помимо стандартной панели морфологических показателей, автором применены такие параметры, как экспрессия андрогеновых рецепторов и уровень ИОЛ. Обращает на себя внимание высокий уровень достижения пПР, что говорит о возможности деэскалации объема неoadъювантной терапии при тройном негативном подтипе. Далее автором подробно изучена оценка ответа опухоли на лечение по системе RCB, которая показывает влияние распространенности резидуальной опухоли на прогноз. Однако далее автор четко показывает, что это является недостаточным

для разделения больных на прогностические группы. И только изучение дополнительных характеристик резидуальной опухоли, таких как Ki67 и динамика уровня ИОЛ, дает возможность получить точную прогностическую информацию. Полученные данные позволяют индивидуализировать тактику адъювантного лечения.

Глава 4, «Предоперационная химиотерапия у больных Her2-позитивным подтипом рака молочной железы T1-2N0-1M0 стадий», посвящена изучению неoadъювантной лекарственной терапии у больных Her2 позитивным РМЖ. Интересным представляется сравнительный анализ эффективности лечения для люминального и нелюминального подтипов. Существенные различия в характеристике данных больных, а также в предикторах ответа на лечение проливают свет на причины различной чувствительности к проводимой терапии больных люминальным и нелюминальным подтипами Her2 позитивного РМЖ. Далее проведен анализ динамики морфологических показателей при повторной биопсии после 3-х недель лечения. Показано достоверное повышение уровня ИОЛ, что коррелирует с достижением пПР. Однако небольшое число наблюдений не позволяет сделать однозначных выводов. Оценка ответа опухоли на лечение после всего курса неoadъювантной терапии проведена по системе RCB, кроме того, показано, что уровень Ki67 в резидуальной опухоли позволят и индивидуализировать прогноз.

Таким образом, одним из основных выводов диссертации можно считать демонстрацию роли неoadъювантного подхода при тройном негативном и Her2 позитивном подтипах, а именно определение прогностической группы в зависимости от наличия, распространенности и характеристик резидуальной опухоли и, как следствие, оптимизацию тактики постнеoadъювантной терапии.

Глава 5, «Предоперационная гормонотерапия у больных с люминальным Her2-негативным раком молочной железы T1-2N0-1 стадий», представляет большой интерес, так как посвящена наиболее сложной с точки зрения выбора оптимальной тактики лечения группе больных. Учитывая выраженную гетерогенность люминальных раков, поиск дополнительных инструментов,

облегчающих выбор тактики лечения, представляется чрезвычайно актуальной задачей. Одним из таких инструментов может быть примененный автором короткий курс предоперационной гормонотерапии. В процессе данного курса гормонотерапии происходит достоверное снижение уровня Ki67, а также меняется экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестерона. Причем больные с исходно неблагоприятными характеристиками болезни (высокий Ki67, N+, G3), но со снижением Ki67 ниже 10%, а также сохранением высокой экспрессии рецепторов имеют превосходный прогноз и, в большинстве случаев, не нуждаются в назначении адъювантной химиотерапии. И, напротив, при повышении уровня Ki67, снижении или утрате экспрессии рецепторов на фоне проведения гормонотерапии, даже при исходно благоприятных характеристиках опухолевого процесса, требуется проведение химиотерапии. То есть происходит отбор больных для деэскалации и эскалации адъювантной терапии.

В разделе «Заключение» представлено критическое обсуждение полученных результатов, которое полностью отражает суть диссертационной работы и подводит читателя к полученным выводам.

Выводы диссертации объективны, достоверны и полностью соответствуют главным итогам проведенного исследования. Опубликованные научные работы и автореферат достаточно полно отражают содержание диссертации.

Замечаний принципиального характера по работе нет.

### **Оценка содержания и оформление диссертации**

В целом оформление диссертационной работы Фроловой Моны Александровны «Роль неоадъювантного подхода в лечении первично операбельного (T1-2N0-1M0 стадий) рака молочной железы» полностью соответствует современным требованиям и стандартам. Следует еще раз подчеркнуть, что она имеет не только научное, но и большое прикладное значение, что без сомнения позволит улучшить результаты лечения больных раком молочной железы.

## Заключение

Таким образом, в диссертации Фроловой Моны Александровны «Роль неoadьювантного подхода в лечении первично операбельного (T1-2N0-1M0 стадий) рака молочной железы» разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое крупное достижение в развитии перспективного направления клинической онкологии. По своей актуальности, научной новизне и практической значимости результатов, 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:

заведующий кафедрой онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

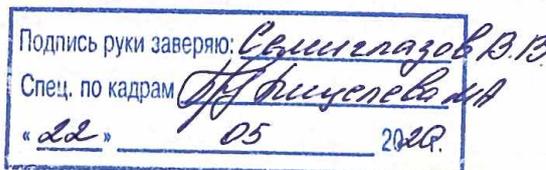
Даю свое согласие на сбор, обработку, хранение и передачу персональных данных в диссертационный совет Д 001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Д. М. Н.



Семиглазов Владислав Владимирович

25.05.2020



Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

Телефон: 8(812)338-78-95, E-mail: info@1spbgmu.ru, Сайт: www.1spbgmu.ru/ru/