

ОТЗЫВ

официального оппонента кандидата медицинских наук Ермощенковой Марии Владимировны на диссертационную работу Ерещенко Сергея Сергеевича на тему «Адьювантное лечение резидуального рака молочной железы после неоадьювантной системной терапии», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6 – онкология, лучевая терапия.

Актуальность темы диссертации

Актуальность проведенного автором исследования не вызывает сомнения – в последние годы предоперационная лекарственная терапия у пациентов с диагнозом рак молочной железы (РМЖ) особенно при агрессивных трижды негативном (ТНРМЖ) и HER2-позитивном подтипах стала приоритетной опцией. Лекарственная терапия позволяет оценить эффективность проводимого лечения у конкретного пациента, в ряде случаев уменьшить объем хирургического вмешательства, а в случае достижения полного патоморфологического регресса (pCR) – улучшить прогноз. Несмотря на низкую частоту достижения pCR у пациентов с люминальным В (HER2-негативным) РМЖ, основная цель неоадьювантного лечения также уменьшение объема операции. В последнее время особо обсуждается, так называемая постнеоадьювантная терапия, которая назначается при наличии резидуальной опухоли. Есть данные о том, что распространенность резидуального заболевания позволяет прогнозировать течение опухолевого процесса. Изучение дополнительных биологических характеристик резидуальной опухоли позволит индивидуализировать лечение. Особенно в таких исключительных клинических случаях как при изменении иммунофенотипа опухоли в процессе лечения и после его завершения. В связи с этим проблема, рассматриваемая в кандидатской диссертации С.С. Ерещенко, является важной и актуальной как с научной, так и с практической точки зрения.

Оценка структуры и содержания работы

В диссертационной работе Ерещенко С.С. проведена оценка эффективности адъювантного лечения резидуального рака молочной железы после неoadъювантной системной терапии. Работа построена по традиционному плану, объем составляет 110 страниц компьютерной верстки машинописного текста. Работа проиллюстрирована 11 рисунками и 42 таблицами. Библиографический указатель включает 125 современных публикаций отечественных и зарубежных авторов. По результатам диссертации опубликовано 8 печатных работ соискателя, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 3 работы.

Во *введении* показана актуальность темы исследования, степень разработанности темы, отображен личный вклад автора, корректно сформулированы цель и задачи работы, определены научная новизна, практическая значимость и положения, выносимые на защиту. Согласно цели и задачам, диссертационное исследование направлено на адъювантное лечение резидуального рака молочной железы после неoadъювантной системной терапии. На основании введения можно заключить о соответствии диссертационной работы заявленной специальности.

В первой главе «Обзор литературы» соискателем проведен исчерпывающий анализ современных представлений о эпидемиологии РМЖ, неoadъювантном лечении и резидуальном раке молочной железы, постнеoadъювантной стратегии, иммунотерапии РМЖ, постнеoadъювантной терапии согласно подтипу РМЖ и приведены актуальные клинические исследования, в частности при HER2-позитивном и гормон-рецептор-позитивном РМЖ. Приведены перспективы развития этого направления, потенциальные биомаркеры при резидуальном заболевании, лимфоваскулярная инвазия. Отражена оценка клинико-патоморфологических характеристик резидуального заболевания и написано заключение. Обзор литературы демонстрирует глубокое понимание автором исследуемого вопроса и определяет цель и задачи диссертационной работы, а также пути их решения.

В главе «Материалы и методы исследования» представлена характеристика включенных в диссертационное исследование 339 пациентов как с первично операбельным, так и с местно-распространенным первично неоперабельным РМЖ, подлежащие неоадьювантному лечению. Для решения поставленных задач соискатель выполнил анализ данных пациентов, которые получали комплексное лечение в условиях ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России в период с 2016 по 2018 гг. В главе приводится дизайн исследования, клиническая характеристика и распределение пациентов

исследуемым когортам и группам, а также описание неоадьювантного, хирургического, адьювантного лечения, патоморфологических методик исследования. Достоверность сделанных выводов подтверждается достаточным объемом выборки и корректным использованием статистической обработки данных в процессе статистического анализа данных оценивались параметры, включающие в себя возраст пациентов, особенности опухолевого процесса и используемые методы лечения. Изучаемыми исходами заболевания в отношении оценки эффективности неоадьювантной терапии были достижение pCR по Miller-Payne и RCB, динамика Ki-67, наличие резидуальной опухоли; в отношении оценки эффективности адьювантной терапии изучаемыми исходами был рецидивирование и наступление летального исхода.

В третьей главе представлены «Результаты собственных исследований» определена частота встречаемости резидуальной опухоли в зависимости от биологического подтипа РМЖ, многофакторный анализ эффективности неоадьювантной терапии показал, что включение в схему неоадьювантной химиотерапии ТНРМЖ карбоплатина дополнительно к антрациклинам и таксанам увеличивает вероятность достижения 5 степени патоморфологической регрессии опухоли (по Miller-Payne) с 50% до 73%. Продемонстрировано изменение ИГХ-фенотипа первичной опухоли после проведенной неоадьювантной системной терапии люминальный В (HER2-) переходил в люминальный подтип А у 26 пациентов (19,3%), у 7 (5,2%) пациентов

отмечался переход в трижды негативный подтип. При истинном HER2-положительном РМЖ (ER-, HER2+) трансформация в люминальный В (ER+, HER2+) была у 2 пациентов (6,9%), в трижды негативный - у 3 (10,3%). В группе пациентов с ТНРМЖ отмечалось появление экспрессии ER у 3 пациентов (2,9%) и HER2 у 3 пациентов (2,9%). Анализ хирургических вмешательств показал, что у пациентов с полным морфологическим регрессом опухоли в молочной железе после неoadъювантной терапии (5-я степень по Miller-Payne) подвергшихся органосохраняющему лечению рецидив заболевания возникал в 3 раза реже по сравнению с пациентами с резидуальной опухолью (6,8% против 19,5%).

Многофакторный регрессионный анализ Кокса для оценки риска рецидивирования и летального исхода показал: У пациентов с трижды негативным РМЖ с резидуальной опухолью использование антрациклинсодержащих схем или монотерапии капецитабином в равной степени снижало риск наступления рецидива заболевания. Но при этом риск летального исхода в большей мере снижала терапия капецитабином. В группе пациентов с резидуальным люминальным В (ER+/HER2-) РМЖ получивших адъювантную химиотерапию еженедельным паклитакселом до 12 циклов, продемонстрирован о статистически значимое снижение риска рецидива заболевания.

Базисный анализ безрецидивной и общей выживаемости после адъювантного лечения доказал, что наличие резидуальной опухоли ожидаемо существенно ухудшает прогноз заболевания в отношении безрецидивной и общей выживаемости при всех подтипах РМЖ.

Выводы и практические рекомендации соответствуют целям и задачам исследования. Автореферат отражает и полностью соответствует основным положениям диссертационной работы. Основные результаты работы были доложены на 3 научно-практических международных конференциях.

Принципиальных замечаний по существу и оформлению работы нет.

В плане дискуссии хотелось бы обсудить следующее:

Можно ли уже сейчас с учетом данных исследования рекомендовать изменение лечения с учетом трансформации иммунофенотипа первичной опухоли или метастаза в аксиллярных лимфоузлах?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Ерещенко Сергея Сергеевича «Адьювантное лечение резидуального рака молочной железы после неoadьювантной системной терапии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6 – онкология, лучевая терапия, является законченной научно-квалификационной работой. Актуальность изученной темы, применение современных методов исследования, достаточный объем полученных данных и их корректная научная трактовка позволяют заключить, что данная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 года (в редакции от 11.09.2021 г. №1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. – онкология, лучевая терапия.

Заведующий онкологическим
отделением №1 (онкомамологии
и реконструктивной хирургии)
ГБУЗ ГКОБ №1 ДЗМ,
кандидат медицинских наук

М.В. Ермошеникова

«*04*» *мая* 2022 г.

Подпись кандидата медицинских наук Ермошениковой М.В. «заверяю»

но мая 

ГБУЗ ГКОБ №1 ДЗМ 117152 г. Москва, Загородное Шоссе, д. 18 а. Тел. +7 (499) 261-30-42,
e-mail: gkob1@yandex.ru

