

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Бит-Сава Елены Михайловны 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

Рак молочной железы (РМЖ) остается лидером в структуре онкологической заболеваемости женщин в большинстве экономически развитых стран мира. Согласно существующим научным воззрениям, практически всем пациентам с диагнозом РМЖ необходимо проведение комплексного лечения. Применение адьювантной системной химио-, эндокрино и/или таргетной терапии после радикального оперативного вмешательства достоверно снижает риск развития рецидива заболевания и летального исхода. Однако, несмотря на существенные успехи, достигнутые в лечении раннего операбельного рака молочной железы, сохраняется достаточно высокая частота прогрессирования заболевания, и нередко возврат к опухолевому росту наблюдается даже на самых ранних стадиях опухолевого процесса. Такие обстоятельства диктуют необходимость поиска новых, более эффективных подходов к лечению. Это касается многих аспектов определения наилучшей последовательности лекарственного и хирургического этапов лечения при различных подтипах РМЖ, использования дозоинтенсивных режимов химиотерапии, необходимости назначения адьювантной химиотерапии при люминальных подтипах ранних стадий и т.д. Очевидно, что выбор терапии, основанной на изучении стандартных клинико-морфологических характеристик опухоли, далеко не всегда обеспечивает ожидаемую эффективность. В этом отношении большой интерес представляет выбор лучшей системы ответа опухоли на лечение, а также исследование дополнительных параметров как в первичной, так и в резидуальной опухоли с

целью определения их предиктивной значимости и решения вопроса о целесообразности адъювантного лечения резидуального РМЖ.

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

Научная новизна и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций

На репрезентативной выборке, основанной на лечении 339 пациентов, проведен детальный анализ результатов применения комплексного подхода в лечении различных подтипов РМЖ, в особенности пациентов с резидуальным РМЖ. Полученные результаты апробированы на отделении опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» и доказывают эффективность и безопасность разработанного подхода.

Достоверность полученных результатов обусловлена тем, что представленные в работе теоретические положения, выводы и методологические подходы основаны на глубокой и тщательной проработке значительного объема материала с применением комплекса современных методов статистической обработки, 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.

Научно-практическая значимость

Результаты диссертационного исследования имеют несомненную практическую и научную значимость. Определена частота резидуальных опухолей после неoadъювантной системной терапии при различных фенотипах РМЖ и различных схем лечения. Исследована частота иммуногистохимической трансформации первичной опухоли у отдельного числа пациентов в результате проведенной неoadъювантной системной терапии. Определена безопасность и эффективность органосохраняющего лечения у пациентов в зависимости от

наличия или отсутствия резидуальной опухоли. Изучена безрецидивная и общая выживаемость пациентов с полным патоморфологическим регрессом и резидуальной опухолью при различных фенотипах РМЖ. Разработаны практические рекомендации по лечению пациентов с резидуальным РМЖ.

Оценка структуры и содержания работы

Диссертационная работа представлена на 110 страницах компьютерного текста. Содержит введение, главы (обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение полученных результатов исследования и заключение), выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы исследования, список сокращений и список литературы. Работа проиллюстрирована 42 таблицами и 11 рисунками. Перечень использованной литературы включает 12 отечественных и 113 современных зарубежных источников. Для достижения поставленной цели автором сформулированы 5 задач. Положения, выносимые на защиту, обосновывают концептуальную основу диссертации и состоят из 4 пунктов. Материалы диссертационного исследования изложены в полном объеме в научных статьях в рецензируемых изданиях, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России.

Во введении автор чётко отражает актуальность исследования, формулирует цель и задачи исследования.

Первая глава посвящена обзору литературы, в котором отражены современные проблемы изучения и лечения резидуального рака молочной железы, полноценно представлена информация о морфологических характеристиках опухоли, а также об изученных к настоящему моменту предиктивных и прогностических факторах. Обзор охватывает большой объем современной литературы и всесторонне освещает современное состояние проблемы. Замечаний к главе нет.

Вторая глава, посвященная описанию материалов и методов исследования, отражает высокую методическую ценность проведенной диссертационной

работы, что подчеркивает достоверность полученных результатов. Замечаний нет.

В третьей главе результаты исследования, представлена общая характеристика включенных в исследование пациентов с учётом подробных морфологических особенностей опухолевого процесса в зависимости от подтипа РМЖ. Проведенное лечение в объеме: неoadъювантная системная терапия, объем хирургического вмешательства, адъювантная химио-, таргетная, эндокринотерапия, лучевая терапия. Проведена оценка связи между наличием/отсутствием резидуальной опухоли с исходными характеристиками опухоли и видом неoadъювантной системной терапии, характеристики резидуальной опухоли представлены с учетом классификаций Miller-Payne и RCB. С учётом проведенного лечения наибольшее число полных патоморфологических ответов отмечалась в группах пациентов с трижды негативным и HER2-позитивном РМЖ (62% и 57% соответственно), в группе люминального В (HER2-негативного) РМЖ полного регресса пациенты достигали в 7,4%. Оценка эффективности неoadъювантной терапии проведена с учётом сравнения эффективности режимов по группам пациентов. В работе продемонстрирована иммуногистохимическая трансформация после проведенной терапии в сравнении с характеристиками первичной опухоли.

В анализе безрецидивной и общей выживаемости, где срок наблюдения пациентов составил от 9 до 63 месяцев, показано отрицательное влияние резидуальной опухоли на прогноз заболевания и значительно лучший прогноз у пациентов с полным патоморфологическим ответом.

При многофакторном анализе адъювантного лечения в работе подробно представлены данные о том, что фактор наличия резидуальной опухоли являлся решающим в отношении как риска рецидива заболевания, так и в отношении наступления летального исхода. В группе пациентов с трижды негативным подтипом использование химиотерапии препаратом капецитабин до 6 циклов и схемы АС до 6 циклов в адъювантном режиме, в равной степени снижало риск

наступления рецидива заболевания, но при этом риск летального исхода снижало только использование схемы адъювантной химиотерапии капецитабином.

Для люминального В (HER2-негативный) РМЖ несмотря на низкую частоту полного патоморфологического ответа на неоадъювантное лечение в этой группе, наличие резидуальной опухоли не определяло прогноз заболевания ни в отношении рецидивирования, ни в отношении летального исхода. Однако добавление монокимиотерапии паклитакселом до 12 циклов продемонстрировало статистически значимо лучший результат в отношении риска возникновения рецидива заболевания.

В разделе хирургического лечения детализировано показаны данные по объемам вмешательств при различных подтипах, представлена информация о рецидивировании заболевания в зависимости от объема вмешательства и ответа на предшествующее неоадъювантное лечение, группы пациентов разделены с учетом наличия или отсутствия резидуальной опухоли.

Крайне важным в работе была установка в качестве ведущего фактора риска рецидива безотносительно объема оперативного вмешательства наличие резидуальной опухоли, причем во всех группах в соответствии с биологическим подтипом: в 51,2% при трижды негативном подтипе, в 23,9% при HER2-положительном РМЖ, 25,6% при люминальном В HER2-негативном подтипом. Автор установил, что при наиболее агрессивном (ТНРМЖ) подтипе опухоли риск рецидива заболевания (локальный и дистанционный) в два раза превышает таковые показатели в группе HER2-положительного и люминального В HER2-негативного рака (51.2% против 23,9% и 25,6% соответственно). Одновременно наличие резидуальной опухоли после неоадъювантной терапии был решающим фактором риска возникновения рецидива заболевания вне зависимости от иммунофенотипа РМЖ (19,5% против 6,8%, $p=0,01$).

Особенно важным является полученный результат об отсутствии преимуществ мастэктомии по сравнению с органосохраняющей операцией вне зависимости от ответа на системную терапию в неоадъювантном режиме, а

также высокую частоту местных рецидивов при полном удалении молочной железы в группе частичного ответа.

Таким образом, несмотря на проводимое лекарственное противоопухолевое лечение, в этой группе пациентов отмечалась явная резистентность опухоли, и именно вторичная иммуногистохимическая оценка после неoadъювантной противоопухолевой терапии является наиболее важной отправной точкой и ориентиром для определения дальнейшей тактики лечения при наихудшем прогнозе.

Заключение к диссертации отражает основные результаты, полученные в работе, и достоверно обосновывает выводы и практические рекомендации.

Диссертация заканчивается выводами и практическими рекомендациями. Выводы точно отражают результаты диссертации. Достоверность результатов подтверждается достаточным числом наблюдений, правильной и подробной статистической обработкой. Практические рекомендации соответствуют выводам и основным положениям проведенного исследования.

Автореферат и опубликованные по теме исследования работы полностью отражают содержание диссертации.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Обнаруженные замечания имеют стилистический характер и не влияют на положительную оценку этой работы.

В порядке дискуссии хотелось бы обсудить следующий вопрос, возникший в процессе рецензирования:

- 1) При полном ответе (клинический, рентгенологический и/или патоморфологический при множественной биопсии) на проводимое противоопухолевое лечение в неoadъювантном режиме менялась ли тактика хирургического лечения (отказ от удаления молочной железы или проекционного лоскута, возможность замещения дефекта собственными тканями или имплантатами)? Рассматривалась ли возможность отказа от операции в группе $ypT0N0$?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Ерещенко Сергея Сергеевича «Адьювантное лечение резидуального рака молочной железы после неoadьювантной системной терапии» является законченной научно-исследовательской работой, выполненной на высоком методическом уровне, и по своей актуальности, научной новизне и практической значимости результатов диссертация соответствует 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 её автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия.

Заведующий онкологическим отделением
хирургических методов лечения (молочных желез)
ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический
научно-практический центр специализированных
видов медицинской помощи (онкологический)»
доктор медицинских наук,
профессор кафедры онкологии, детской онкологии
и лучевой терапии ФГБОУ ВО СПбГПМУ

Е.М. Бит-Сава

«13» мая 2022 г.

Подпись доктора медицинских наук Бит-Сава Е.М. «заверяю»!
Заместитель директора по медицинской работе

В.В. Егоренков

ГБУЗ «СПб КНпЦСВМП(о)» 197758, Санкт-Петербург, посёлок Песочный, Ленинградская ул., д. 68А, лит. А Тел. +7 (812) 573-91-31, e-mail: nponkcentr@zdrav.spb.ru

