

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Манихаса Алексея Георгиевича на диссертационную работу Емельянова Александра Сергеевича «Оптимизация хирургического этапа в комплексном неoadьювантном лечении больных раком молочной железы», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6 Онкология, лучевая терапия.

Актуальность темы диссертационного исследования

Представленная диссертационная работа посвящена актуальной проблеме хирургических вмешательств на молочной железе и зонах регионарного лимфооттока у больных раком молочной железы, получающих неoadьювантную химиотерапию.

В связи с усовершенствованием схем химиотерапии, эндокринотерапии и таргетной терапии, основанном на фундаментальном представлении о предиктивном и прогностическом влиянии биологического подтипа рака молочной железы на клиническое течение и прогноз заболевания, в последнее десятилетие наблюдается возрастающее улучшение ответа опухоли на неoadьювантную системную терапию вплоть до патоморфологически полного регресса опухоли и регионарных метастазов (pCR). Частота pCR, особенно при трижды-негативном РМЖ и HER2+ РМЖ, может достигать 40 - 60%. При этих опухолях полный патоморфологический регресс (pCR) коррелирует с улучшением показателей общей и безрецидивной выживаемости.

В современной практике, даже у пациентов, с выраженным клиническим регрессом опухоли в результате проведения неoadьювантной системной терапии (НСТ), нередко выполняются значительные по объему хирургические вмешательства на молочной железе и подмышечной области, основываясь на первичной стадии заболевания до проведения НСТ.

Широкое использование неoadьювантной химиотерапии у пациентов с диагнозом рак молочной железы привело к тому, что онкологам все чаще приходится встречаться с клиническими ситуациями, когда пациенты с первично-метастатическими лимфатическими узлами достигают на фоне предоперационной терапии полного клинического регресса. В трех проспективных многоцентровых исследованиях (SENTINA, ACOSOGZ1071 и SNFNAC) оценивалась возможность проведения БСЛУ у пациентов с клинически позитивными лимфоузлами на момент постановки диагноза, которые подвергались неoadьювантной системной терапии.

Частота ложно отрицательных результатов БСЛУ в данных международных исследованиях составляла более 10% и не позволяла рутинно использовать данную методику для стадирования региональных лимфатических коллекторов.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность научных положений, выводы, рекомендации, заключения автора обоснованы в первую очередь фактическим материалом, который включил в себя достаточное число наблюдений, тщательно спланированным дизайном исследования, грамотной статистической обработкой данных.

Автор ответил на все поставленные в ходе исследования задачи: определил предикторы полного регресса опухоли, определил частоту выполнения различных хирургических вмешательств на молочной железе и зонах регионарного лимфооттока, изучил влияние подтипов опухоли на объем хирургического вмешательства, определил частоту ложноотрицательных заключений новой методики стадирования аксиллярной области – таргетной аксиллярной диссекции, а также определил условия для безопасного выполнения БСЛУ после НХТ. Выводы диссертации объективны, достоверны и полностью соответствуют главным итогам проведенного исследования. Опубликованные научные работы и автореферат достаточно полно отражают содержание диссертации. По материалам исследования опубликовано 7 работ, из них 3 в рецензируемых научных изданиях. Подготовлено 1 руководство для врачей.

Оценка структуры и содержания работы

Диссертационная работа Емельянова А.С. является завершенным научным исследованием. Диссертация состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы исследования. Объем работы составляет 95 страниц машинописного текста, содержит 17 таблиц и 24 рисунка. Список литературы состоит из 79 источников, в том числе 1 отечественного и 78 иностранных.

Во введении автор обосновывает актуальность проведенной работы, определяет цель и задачи, научную новизну и практическую значимость исследования.

Глава первая – «Обзор литературы» представляет собой литературную справку, основанную на тщательном анализе работ отечественных и зарубежных авторов, посвященных проблеме хирургического этапа лечения больных раком молочной железы, получавших неoadъювантную химиотерапию. При написании данной главы, диссертант убедительно продемонстрировал хорошее знание изучаемого предмета и достаточную подготовку при проведении научной работы, необходимость де-эскалации хирургических вмешательств у больных раком молочной железы. Автором подробно представлены материалы и методы исследования, детальная характеристика групп пациентов и методов статистического анализа использованных в научной работе.

Во второй главе «Материала и методы» рассматривается характеристика 310 пациентов с диагнозом рак молочной железы, получавших лечение в ФГБУ НМИЦ

Онкологии им. Н.Н. Петрова в период с 2019 по 2021 гг. Представлено распределение пациентов по их клиническим параметрам: возрасту, биологическому подтипу опухоли, стадии опухолевого процесса и видам лечения. Приводятся методы хирургического стадирования аксиллярной области. Завершается глава методами статистической обработки данных.

Третья глава «Результаты исследования» разделена на два подраздела: «Предикторы ответа (полного патоморфологического ответа pCR) опухоли и регионарных метастазов на неоадьювантную системную терапию» и «Влияние неоадьювантной терапии на хирургический этап лечения рака молочной железы», которые в свою очередь разделены на 12 пунктов. Полученные исследователем результаты статистически достоверны. Отдельно стоит отметить подраздел 3.2.2 «Вероятность обнаружения метастазов в лимфатических узлах у пациентов категории cN0 до начала лечения» в котором доказано, что вероятность обнаружения опухолевых клеток в лимфатических узлах у больных HER2-позитивным и трижды-негативным раком молочной железы, достигших полного патоморфологического регресса первичного очага в молочной железе, значительно ниже частоты ложно-отрицательных результатов БСЛУ, что в подтолкнет будущих исследователей к возможному полному отказу хирургического стадирования аксиллярной области у данной категории пациентов. В четвертой главе – «Обсуждение полученных результатов и заключение» обсуждены и резюмированы результаты работы. На основании полученных результатов автором разработан оптимальный алгоритм планирования хирургического стадирования зон регионарного лимфоотока, который может быть использован в работе маммологического отделения.

Для статистической обработки данных использовалось программное обеспечение отечественного производства - StatTech v. 1.2.0. Апостериорные сравнения выполнялись с помощью критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Холма. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка или критерия Колмогорова-Смирнова. Сравнение двух групп при отличии распределения от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовался показатель отношения шансов с 95% доверительным интервалом (ОШ; 95% ДИ).

Отдельно стоит подчеркнуть, что Емельянов Александр Сергеевич непосредственно участвовал на всех этапах исследования: формулировал цели и задачи исследования, разрабатывал план и методику исследования, осуществлял набор исследуемых данных (отбор пациентов в соответствии с критериями включения), выполнял диагностические манипуляции, консультировал пациентов, устанавливал микроисточники с радиоизотопом I-125 в пораженные региональные лимфатические узлы,

проводил неоадьювантную химиотерапию, выполнял хирургические вмешательства на молочной железе и зонах регионарного лимфооттока (АЛД, ТАД, БСЛУ), статистически обрабатывал полученные результаты, подготавливал публикации, проводил апробацию работы на Российских и международных конференциях.

Научная новизна диссертационного исследования

Емельянов А.С. в своем исследовании изучил предикторы ответа опухоли на НХТ, частоту конверсии хирургических вмешательств на молочной железе и зонах регионарного лимфооттока, а также определил условия для снижения частоты ложно отрицательных результатов БСЛУ после НХТ. В рамках научной работы была предложена совершенно новая методика стадирования аксиллярной области – таргетная аксиллярная диссекция. Размещение клипсы в клинически аномальном лимфоузле, с подтвержденным гистологически метастазом, позволяет впоследствии локализовать и удалить известный метастатический лимфоузел во время операции и снизить частоту FNR.

Рекомендации по использованию результатов диссертационной работы.

Результаты диссертационного исследования Емельянова А.С. могут быть использованы в клинической практике онкологических учреждений, а также могут быть рекомендованы к использованию в учебном процессе преподавания на различных этапах подготовки специалистов.

Вопросы и замечания

Значимые замечания по диссертационной работе отсутствуют. Следует отметить, что некоторые выводы и практические рекомендации уже нашли отражение в международных рекомендациях экспертной панели St Gallen International Breast Cancer Conference и National Comprehensive Cancer Network, но научная работа, проведенная Емельяновым А.С. уточняет детали реализации данных практических руководств.

Вопрос №1

Оказывает ли микроисточник с радиоизотопом I-125 терапевтический эффект при его размещении в пораженном, метастатическом лимфатическом узле аксиллярной области и может ли этот эффект повлиять на частоту ложно-отрицательных результатов таргетной аксиллярной диссекции?

Вопрос №2

Необходимо ли дополнительное оборудование для идентификации лимфатических узлов маркированных микроисточником с радиоизотопом I-125 в отличие от биопсии сигнальных лимфатических узлов меченных Tc-99 m?

Заключение

Диссертационная работа Емельянова Александра Сергеевича на тему «Оптимизация хирургического этапа в комплексном неoadьювантном лечении больных раком молочной железы», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6 Онкология, лучевая терапия, является законченным научно-квалификационным трудом.

Результаты, выводы и практические рекомендации, подготовленные автором, имеют большое значение для науки и практики, их достоверность и обоснованность не вызывает сомнений.

По своей актуальности, научной новизне, научной и практической значимости, объему проведенного исследования, анализу полученных данных и их достоверности, совокупности используемых методов, диссертация полностью соответствует требованиям п. («Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства ;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 достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6 Онкология, лучевой терапии.

Заведующий ОНКОЛОГИЧЕСКИМ ОТДЕЛЕНИЕМ
ХИРУРГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ № 1
(ОПУХОЛЕЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ)

Санкт-Петербургского государственного учреждения здравоохранения
«Городской клинический онкологический диспансер» д.м.н.

 Манихас А.Г.

Подпись доктора медицинских наук Манихаса А.Г. «заверяю»:

Главный врач СПбГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»,
профессор, д.м.н



Контактная информация

Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер» 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, 56,
тел. +7 (812) 607-03-03, email: goronkod@zdrav.spb.ru

Сайт: <https://oncospb.ru/>