

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Колядиной Ирины Владимировны на диссертационную работу Чжан Лэ на тему «Выбор объёма хирургического лечения мультицентрического рака молочной железы» по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Актуальность избранной темы. Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующую позицию в структуре онкологической заболеваемости и смертности среди женщин во всем мире. В 2017 году в Российской Федерации было зарегистрировано 70569 новых случаев развития РМЖ, что соответствует доле в 21,1% от числа всех выявленных злокачественных новообразований у женщин. При этом за последние 10 лет прирост заболеваемости составил 22,7%, однако, несмотря на рост заболеваемости, показатель смертности постепенно снижается. В 2017 года было отмечено 22098 случаев смерти, за прошедшие 10 лет снижение смертности составило 17,7%. Не вызывает сомнений, что это было достигнуто за счет внедрения новых методов диагностики и лечения данного заболевания.

Частота встречаемости мультицентрического РМЖ колеблется от 4 до 63%, по данным различных авторов. Изучению влияния мультицентрического роста при РМЖ на прогноз течения заболевания было посвящено множество ретроспективных исследований. Большинство работ показали негативное влияние наличия мультицентрического роста на отдаленные результаты лечения с точки зрения риска рецидива заболевания и общей выживаемости пациенток. В частности, данная категория пациенток характеризуется более высокими рисками возникновения локорегионарных рецидивов заболевания. В то же время, остается до конца неизученным вопрос о влиянии выполнения органосохраняющих вмешательств на отдаленные результаты лечения пациенток с мультицентрическим опухолевым ростом РМЖ. Кроме того, по

мере увеличения продолжительности жизни больных с различными подтипами рака молочной железы, все более актуальным становятся вопросы, связанные не только непосредственными онкологическими результатами, но и поддержания высокого качества жизни больных после завершения противоопухолевого лечения. Все вышеперечисленные аспекты послужили основанием для проведения данной диссертационной работы.

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

Диссертация выполнена на высоком научно-методическом уровне, с использованием широкого спектра современных клинических и морфологических методов исследования, результаты исследования подтверждены достаточным количеством клинических наблюдений (190 пациенток с мультицентрическим раком молочной железы). Диссертация логически структурирована, представленные результаты основаны на изучении большого клинического материала и современного одно- и многофакторного анализа полученных данных. Работа выполнена в дизайне сравнительного исследования с использованием анамнестических, общеклинических, морфологических и статистических методов исследования. Все научные положения, выводы и рекомендации аргументированы, обоснованы собственными данными, а также отражают содержание диссертации и полностью отвечают цели и задачам проведенного исследования.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций.

В диссертационной работе на достаточном клиническом материале (190 больных с мультицентрическим раком молочной железы) с использованием современных клинико-морфологических методов исследования и статистической обработки данных получены важные научные положения, сформулированы выводы и рекомендации, имеющие высокое научное

значение. Изученные группы больных достаточно однородны и сопоставимы по изучаемым показателям. Количество наблюдений достаточно для получения достоверных результатов. Исследование выполнено на современном методическом уровне с использованием высокочувствительных методов инструментальной и морфологической диагностики. Статистическая обработка данных соответствует современным требованиям.

Впервые в России продемонстрировано, что выполнение органосохраняющих и реконструктивных вмешательств при мультицентрических формах рака молочной железы не ухудшает онкологические результаты лечения по сравнению с использованием общепринятого подхода – выполнением радикальной мастэктомии. Показано отсутствие достоверных различий в отдаленных результатах лечения пациенток при использовании различных хирургических методов как с точки зрения безопасности локального контроля, так и с точки зрения общей и безрецидивной выживаемости больных мультицентрическим РМЖ.

Подтверждено улучшение эстетических результатов лечения и качества жизни пациенток с перенесенным органосохраняющим лечением по поводу мультицентрических форм РМЖ, что крайне важно в контексте молодого возраста пациенток и ожидаемой длительной продолжительности жизни.

Выявлено, что у значительной части пациенток при проведении иммуногистохимического исследования послеоперационного материала определяется гетерогенность фенотипа между различными очагами опухолевого роста. Это подчеркивает целесообразность и крайнюю важность проведения иммуногистохимического исследования на всех очагах инвазивного опухолевого роста при мультицентрических формах РМЖ для оптимизации лекарственного лечения, неоадьювантного и адьювантного.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом

Диссертация построена по классическому принципу и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материал и методы», главы с собственными результатами исследования, обсуждения, заключения, выводов, списка сокращений и списка литературы, включающего 91 литературный источник (4 отечественных и 87 зарубежных), работа содержит 16 таблиц и 14 рисунков. Дополнительно представлены приложения с рекомендациями Общества Клинической онкологии по определению суррогатных молекулярно-генетических подтипов рака молочной железы, классификация хирургических осложнений, а также опросники для оценки качества жизни EORTC QLQ-C30.

Автором обоснована актуальность исследования, сформулирована цель и задачи исследования, которые полностью соответствуют цели. Представлена характеристика клинического материала, а также описаны примененные клинические, морфологические методы исследования и статистической обработки данных. Проанализированы непосредственные и отдаленные результаты лечения пациенток с мультицентрическим раком молочной железы, произведен расчет общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования, а также однофакторный и многофакторный анализы результатов исследования среди пациенток, перенесших органосохраняющее лечение (56 больных), радикальную мастэктомию (94 больных) и радикальную мастэктомию с реконструкцией (40 пациенток).

Первичной конечной точкой исследования была 3-летняя выживаемость без прогрессирования; по результатам исследования указанный показатель составил 97,9% в группе органосохраняющего лечения, 90,2% - среди пациенток, перенесших радикальную мастэктомию ± реконструкцию молочной железы (ОР 0,66; 95% ДИ 0,34-1,30; $p = 0,19$). Результаты оценки выживаемости без прогрессирования были также весьма схожи между группами и не зависели от объема перенесенной операции: 3-летняя ВБП составила 88,2%

в группе радикальной мастэктомии, 94,7% в группе мастэктомии с реконструкцией по сравнению с 97,9% в группе органосохраняющего лечения ($p=0,24$), что позволило автору сделать вывод о равной эффективности выполнения радикальной мастэктомии и органосохраняющих вмешательств при мультицентрических формах рака молочной железы при условии соблюдения принципов онкологического радикализма.

Автором было показано, что выполнение современного органосохраняющего лечения с адьювантной лучевой терапией у больных с мультицентричным РМЖ способствует высокому локальному контролю после операции (частота локальных рецидивов 5,3%), что аналогично группе мастэктомии (3,3%) и мастэктомии в сочетании с реконструкцией молочной железы (5%), $p > 0,5$.

Вторичной конечной точкой исследования был анализ общей выживаемости после различного объема хирургического лечения у больных с мультицентричным раком молочной железы. Показатель 3-летней ОВ в группе органосохраняющего лечения, группе радикальной мастэктомии и группе мастэктомии и реконструкции молочной железы составил 100%, 100% (ОР 1,11; 95% ДИ 0,44-2,78) и 89,4% соответственно (ОР 0,50; 95% ДИ 0,14-1,72). В общей популяции исследования показатель 3-летней ОВ составил 94,4%. Таким образом, среди пациенток с мультицентрическими формами роста РМЖ были отмечены хорошие отдаленные онкологические результаты лечения вне зависимости от вида проведенного хирургического лечения. Использование органосохраняющих методик лечения не было ассоциировано с повышением риска прогрессирования заболевания или смерти пациенток.

Особую клиническую значимость имеет раздел по изучению гетерогенности при мультицентрическом РМЖ. Автором отмечено, что при сравнении морфологических характеристик отдельных опухолевых узлов в биопсийном материале в 16,6% случаев отмечено расхождение в оцененной степени злокачественности опухоли, у 6,6% - в гистологической форме

опухолевых узлов, у 23,3% выявлена дискордантность между результатами определения иммунофенотипа в наиболее крупном опухолевом очаге и «дополнительных» очагах опухолевого роста, в том числе выявление тройного негативного и HER2+ РМЖ.

Гетерогенность мультицентрической опухоли автором оценена также путем сравнения биологических характеристик различных опухолевых узлов на этапе анализа операционного материала. Гетерогенность отмечена в 14,2% случаев с точки зрения оценки степени злокачественности опухоли, у 5,8% – по гистологическому строению очагов опухолевого роста и в 21% случаев отмечена внутриопухолевая гетерогенность с точки зрения иммунофенотипа, в том числе выявление потенциальных таргетных мишеней (экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона и HER2), а также выявление тройного негативного РМЖ в дополнительных опухолевых очагах, что изменило дальнейшую лечебную тактику у данных пациенток. Автор делает вывод о высокой клинической значимости тщательного морфологического и иммуногистохимического изучения удаленного опухолевого материала, так как это напрямую влияет на последующие шаги в определении лечебной тактики у пациенток с мультицентрическими формами РМЖ.

Автором проведен анализ качества жизни пациенток, перенесших различный объем операции; сбор данных о качестве жизни 147 пациенток был проведен одномоментно, через ≥ 12 мес. после выполнения хирургического лечения. Оценка результатов заполнения опросных листов проводилась в соответствии со стандартными рекомендациями EORTC (EORTC QLQ-C30 и EORTC QLQ-BR23) по изучению качества жизни пациенток.

Результаты исследования убедительно продемонстрировали, что выполнение органосохраняющего лечения и реконструктивных вмешательств при мультицентрическом РМЖ является предпочтительным по показателям качества жизни пациенток, в первую очередь – с точки зрения общего восприятия собственного здоровья ($p < 0,05$) и эмоционального состояния ($p <$

0,05). Не отмечается достоверных различия между группами органосохраняющего лечения и мастэктомии в сочетании с реконструкцией.

Замечания по оформлению диссертации

Принципиальных замечаний по работе нет.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью соответствует основным положениям диссертации, отражает содержание работы, ее научную новизну, теоретическую и практическую значимость.

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней №842 от 24.09.2013 (ред. от 28.08.2017, №1024)

Диссертация Чжан Лэ на тему «Выбор объема хирургического лечения мультицентрического рака молочной железы», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи – оптимизация лечения больных с мультицентрическим раком молочной железы с целью улучшения онкологических результатов и качества жизни, имеющей существенное значение для онкологии, что соответствует критериям, установленным 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 кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой

степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Официальный оппонент:

Колядина Ирина Владимировна
Доктор медицинских наук (14.01.12)
Профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования «Российская медицинская
академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Даю согласие на обработку моих персональных данных.



28.05.2022

Подпись доктора медицинских наук Колядиной Ирины Владимировны заверяю

Ученый секретарь

ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России,

Доктор медицинских наук, доцент



Чеботарева Т.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Адрес: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Тел. 8 (495) 680-05-99, mail: rmaro@rmaro.ru