

ОТЗЫВ

Официального оппонента - доктора медицинских наук, профессора В.И. Борисова на диссертацию Павликовой О.А. «Эффективность предоперационной лекарственной терапии первично-операбельного рака молочной железы», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

Актуальность темы выполненной работы

Рак молочной железы занимает первое место в структуре заболеваемости злокачественными опухолями у женщин. В 2017 году в России зарегистрировано 71.426 заболевших женщин. Распространенность данного заболевания столь значительна, что проблема приобрела государственный масштаб. Диагностика и лечение рака молочной железы превратилась в важнейшую социальную и медицинскую задачу, стоящую перед отечественным здравоохранением. Отличительной особенностью рака молочной железы является высокая чувствительность опухоли к лекарственным противоопухолевым препаратам.

Внедрение в клиническую практику иммунно-генетических данных позволило охарактеризовать и выделить несколько биологических форм рака молочной железы, которые различаются по клиническому течению, метастазированию, эффективности химиогормонотерапии, продолжительности безрецидивного течения и общей выживаемости. Общеизвестно, что даже при ранних стадиях, при отсутствии поражения регионарных лимфоузлов у одной трети больных развивается рецидив болезни.

Неoadьювантная терапия рака молочной железы относительно новая область онкологии, имеющая большое будущее в лечении этого заболевания. После широкого внедрения в онкологическую практику адьювантной химиотерапии, как логическая альтернатива ей возникла неoadьювантная терапия, позволившая не только уменьшить первичную опухоль для проведения последующего органосохраняющего лечения, но и использовать ее как бы «in vitro» для определения чувствительности к противоопухолевым препаратам.

Из этого следует, что одной из наиболее важных проблем при лечении больных первично-операбельным раком молочной железы является не только достижение максимального продления жизни, но и улучшения ее качества, снижение инвалидизации. Решению этой проблемы, а именно, разработки и оптимизации неoadьювантной терапии при первично-операбельном раке молочной железы с учетом клинико-рентгенологических,

морфологических и биологических подтипов опухоли посвящено диссертационное исследование Павликовой О.А. Актуальность научного исследования диссертанта не вызывает сомнения.

Связь диссертационного исследования с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа проводилась в соответствии с планом научно-исследовательских работ Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна диссертационного исследования не вызывает сомнений. На репрезентативном клиническом материале разработан оптимальный лечебный алгоритм режимов лекарственной терапии с учетом биологических характеристик карцином.

Диссертантом проанализирована частота достижения полного клинического, рентгенологического и морфологического (макро и микроскопического) ответа опухоли на лечение. Автор показал, что проявление полного клинико-рентгенологического ответа опухоли на лечение не является достоверным признаком полного патоморфоза опухоли.

Несомненный вклад в науку вносят новые факторы-предикторы полного лечебного патоморфоза: ими являются гормононегативный статус опухоли, высокий пролиферативный потенциал и наличие гиперэкспрессии HER2. В результате чего было выяснено, что кандидатами для проведения предоперационной лекарственной терапии являются: трижды-негативный и HER2+ фенотипы рака молочной железы.

Диссертантом изучено и проанализировано значение новой методики: маркировки опухоли рентгеноконтрастным маркером до начала проведения предоперационной лекарственной терапии. Доказана возможность проведения оценки эффекта лечения и при достижении полного клинико-рентгенологического ответа – возможность визуализировать искомую зону. При анализе хирургического лечения выявлено, что наличие данного маркера в зоне опухоли в 1,5 увеличило частоту выполнения органосохраняющего лечения и значительно уменьшило объем удаляемых тканей.

По результатам диссертационного исследования автором сформулированы выводы и практические рекомендации по лечебно-диагностической стратегии при первично-операбельном раке молочной железы.

Научно-практическая значимость результатов исследования

Научная значимость проведенного диссертационного исследования заключается в оценке эффективности предоперационной лекарственной терапии первично-операбельного рака молочной железы в когорте российских женщин. По результатам исследования разработаны и предоставлены практические рекомендации. Проведен анализ отдаленных результатов лечения в зависимости от биологических характеристик опухолей, достижения pCR. Полученные результаты и выводы исследования - научно-обоснованные и объективные. Диссертационную работу Павликовой О.А. следует рассматривать как вклад в решение актуальной проблемы онкологии.

Достоверность результатов и выводов исследования

Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне и на достаточном клиническом материале, с использованием современных методик исследования, адекватных поставленным задачам, что не позволяет усомниться в достоверности полученных результатов. Работа построена с учетом принципов доказательной медицины. Результаты исследования изложены достаточно подробно, их достоверность определена выбором современных компьютерных и статистических методов обработки результатов. Выводы лаконичны, обоснованы, закономерно вытекают из представленного материала, отражают содержание работы и соответствуют поставленным задачам. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности

Структура диссертации. Диссертация Павликовой О.А. построена по традиционному плану, изложена на 152 страницах машинописного текста и состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, включающего 123 источника, из которых 44 отечественных и 79 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 28 таблицами и 40 рисунками.

Во введении автор в краткой и лаконичной форме обосновывает цель и задачи

исследования, а также отражает научную новизну и практическую значимость работы, основные положения, выносимые на защиту.

Глава 1 «Обзор литературы». Анализ русскоязычных и зарубежных литературных источников представляется достаточно полным, понятен, отражает современные взгляды на проблему лечения рака молочной железы за последние два десятилетия. Представлена объективно информация о проведенных исследованиях по неоадьювантной лекарственной терапии рака молочной железы, охарактеризовано понятие о полном лечебном патоморфозе опухоли. Критично изложена информация о нерешенных вопросах, касающихся предоперационной лекарственной терапии рака молочной железы. Обзор литературы всесторонне отражает проблему, написан лаконичным литературным языком, логичен и последователен, читается легко, что указывает на высокую эрудицию диссертанта. Замечаний нет.

Глава 2 «Материалы и методы». Для реализации поставленных задач в работу включены 213 больных раком молочной железы T1-3N0-1M0 стадий, получивших лечение на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2004 по 2017гг. Лабораторный этап выполнен на парафиновых блоках опухолей 90 пациенток (n=96). Представлена клиническая характеристика больных, рентгенологическая и морфологическая характеристика опухолей, схемы лечения, подробно освещен лабораторный этап.

Глава 3 «Клинико-рентгенологическая оценка эффективности предоперационной лекарственной терапии при различных биологических подтипах первично-операбельного рака молочной железы». В данной главе представлены собственные результаты исследования. Представляет несомненный интерес для клиницистов выявленный факт несоответствия между полными клинико-рентгенологическими и морфологическими ответами опухоли на лечение в зависимости от биологических характеристик.

Глава 4. «Факторы – предикторы достижения полного лекарственного патоморфоза у больных первично-операбельным раком молочной железы, получающих неоадьювантную системную терапию». Диссертантом определено, что гормононегативный статус опухоли, высокий пролиферативный потенциал и наличие гиперэкспрессии HER2 статуса коррелируют с достижением pCR. Автор демонстрирует частоту полных морфологических ответов в зависимости от биологических подтипов опухоли, выбранных режимов лекарственного лечения. В главе подробно изложена эволюция предоперационного лекарственного подхода в лечении рака молочной железы в клинической практике за последние 10 лет. Автор разбирает отдельно больных с выявленными генетическими мутациями (BRCA1, CHEK2), частоту pCR в зависимости от выбранного режима лечения. В

главе осящен вопрос частоты дискордантности резидуальной опухоли и изложены результаты лабораторного этапа исследования.

Глава 5 «Особенности хирургического лечения первично-операбельного рака молочной железы с использованием предоперационной лекарственной терапии», посвящена разбору особенностей хирургического лечения данных больных. Подробно представлен анализ маркировки первичной опухоли на этапе планирования предоперационной системной терапии. Данная методика позволяет при оперативном удалении опухоли значительно сократить объем удаляемых тканей, так как рентгеноконтрастная метка используется в навигации ранее диагностируемой опухоли и сохраняет топографию первичной опухоли. Глава насыщена клиническими примерами и рисунками.

Глава 6 «Отдаленные результаты лечения» отражает выживаемость больных в зависимости от биологических подтипов, количества и режимов проведенного лекарственного лечения, степени достижения pCR и многих других исследуемых факторов. В результате проведенного научного исследования были достигнуты высокие отдаленные результаты выживаемости при проведении предоперационной лекарственной терапии у больных первично-операбельным раком молочной железы: так 7-летняя общая выживаемость составила 85,3%, 7-летняя безрецидивная выживаемость – 78,6%.

В заключении в краткой форме обобщены результаты проведенного исследования, проведен анализ полученных результатов.

Работа выполнена на современном методическом уровне, объем проведенных исследований репрезентативен, использованы современные методы статистической обработки материала, которые соответствуют поставленным задачам, достоверность полученных результатов не вызывает сомнений.

Выводы в количестве 7 соответствуют поставленным задачам и полностью отражают полученные результаты исследования.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций сформулированных в диссертации, их достоверность. Еще раз хотелось подчеркнуть важность данного исследования не только в научном плане, но и для практикующих онкологов. Диссертант впервые на презентативном материале разработала факторы прогноза при неoadьювантной терапии операбельного рака молочной железы. Автором разработаны показания и противопоказания к назначению неoadьювантной терапии в зависимости от

биологических подтипов опухоли, степени злокачественности, выраженности лекарственного патоморфоза. Полученные данные позволят клиницистам проводить персонализированное лечение с учетом выявленных факторов прогноза. Это позволит снизить процент необоснованного назначения химиотерапии при люминальном А подтипе, где ее эффективность нулевая.

Принципиально важным является разработка и внедрение в лечебный алгоритм применение контрастной метки на этапе применения неoadьювантной терапии для топографической визуализации первичной опухоли после проведения химиотерапии. Данная методика позволяет значительно уменьшить объем удаляемых тканей молочной железы.

Полученные результаты лечения операбельного рака молочной железы с использованием неoadьювантной химиотерапии может и должны быть внедрены в клиническую практику онкологических учреждений РФ.

Полнота изложения результатов диссертационного исследования в опубликованных работах

Автореферат и опубликованные научные статьи в количестве 4 в журналах, рецензируемых ВАК РФ полностью отражают полученные диссертантом результаты научного исследования.

Оценка содержания и оформления диссертации

Из замечаний следует указать, что в разделе «научная новизна» указано «впервые проведен анализ клинико-рентгенологических и морфологических факторов», но это не новизна, а ваша задача №1. «Впервые оценена роль маркировки», это задача №3, а не новизна. Новизна - это то, что вы достигли нового. Принципиальных замечаний не имеется.

Заключение

Диссертационная работа Павликовой Ольги Аркадьевны «Эффективность предоперационной лекарственной терапии первично-операбельного рака молочной железы» является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований разработаны теоретические и практические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение научной проблемы в онкологии, имеющей важное социально-экономическое значение. Диссертационная работа выполнена под руководством доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Поддубной Ирины Владимировны.

По актуальности проблемы и объему проведенных исследований, современному методологическому уровню, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Павликовой Ольги Аркадьевны полностью соответствует всем требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» №842 от 24 сентября 2013 года (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года № 335 и от 28 августа 2017 года №1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12- Онкология.

Официальный оппонент

Заведующий дневным стационаром

с отделением амбулаторной химиотерапии

ГБУЗ ГКОБ №1 ДЗ г. Москвы

доктор медицинских наук

профессор



В.И. Борисов

Подпись д.м.н., профессора Борисова В.И. «заверяю»

Главный врач ГБУЗ ГКОБ №1 ДЗ г. Москвы

доктор медицинских наук, профессор



В.Н. Галкин

ГБУЗ ГКОБ №1 ДЗ г. Москвы

105005, Москва, ул. Бауманская, д. 17/1

Тел. +7(499)2613042

23.05.2019