

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора кафедры онкологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) Высоцкой Ирины Викторовны на диссертационную работу Гордеевой Ольги Олеговны «Предсказательные и прогностические факторы эффективности неоадьювантной химиотерапии в режиме PaTах у больных трижды негативным раком молочной железы II-III стадий», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

Актуальность выбранной темы.

Рак молочной железы остается лидером в структуре онкологической заболеваемости женщин большинства экономически развитых стран мирового сообщества. Совершенствование и персонализация лечебных подходов - результат углубленного изучения особенностей течения различных молекулярных подтипов этого заболевания, из которых трижды негативный рак представляет собой наиболее агрессивный и коварный вариант. Клинические онкологи, к сожалению, далеко не всегда могут высоко достоверно спрогнозировать течение данного заболевания и получить ожидаемый результат от комбинированной терапии. Несмотря на достигнутые успехи в хирургических техниках и системном лечении, риск рецидива и прогрессирования для пациентов с ТН РМЖ остается высоким. Нельзя не сказать и о том, что фундаментальные изучения канцерогенеза трактуют рак, как изначально системное заболевание, и, поэтому, максимально раннее начало системной терапии- гарант успешного результата лечебной программы. Все вышперечисленное ставит на повестку необходимость поиска высокоэффективных режимов предлечения, особенно в случае биологически агрессивных форм болезни, а также выделение факторов, максимально достоверно предсказывающих исход, чему и посвящена настоящая работа.

Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформированных в диссертации.

В работе проанализирован новый режим химиотерапии, включающий в себя комбинацию цисплатина и паклитаксела (Platax), который получили 98 пациенток с тройным негативным подтипом рака молочной железы. Работа носит проспективный характер, т.е автор самостоятельно проводила отбор больных, что всегда чрезвычайно импонирует. Результаты исследования подвергнуты глубокому научному анализу, на основании которого автором определены предиктивные факторы достижения полного лекарственного патоморфоза, проанализированы и выделены характеристики, которые имеют прогностическую значимость, а значит, могут быть использованы при определении тактики лечения.

Отдельно оценены временные интервалы между различными этапами лечения, что весьма практически значимо, а рассмотренные диссертантом иммунологические параметры безусловно перспективны для дальнейшего изучения.

Полученные результаты и выводы исследования - научно-обоснованные и объективные.

Оценка структуры и содержания диссертационной работы.

Диссертация Гордеевой Ольги Олеговны построена по традиционному плану, представлена на 143 страницах компьютерного текста, содержит список сокращений, введение, главы (обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований – 3 главы, обсуждение), выводы, практические рекомендации и список литературы. Работа проиллюстрирована 36 таблицами и 52 рисунками. Перечень использованной литературы включает 15 отечественных и 96 зарубежных источников.

Во введении автор обосновывает актуальность диссертационной работы, представляет научную новизну и практическую значимость результатов исследования.

Первая глава посвящена обзору литературы по изучаемой проблеме. Сведения, изложенные в данной главе, отражают особенности течения, современные варианты диагностики и возможности комбинированной терапии раннего и местно-распространённого ТН РМЖ, а также перспективы дальнейшего развития в этой области.

Во второй главе представлены методы исследования и клиническая характеристика обследованных больных. Методологический уровень проведенного исследования, всесторонний анализ клинико-морфологических и биологических данных, особенности использования выбранной схемы лекарственного лечения в разных когортах пациенток, период наблюдения за больными свидетельствует о достоверности полученных результатов.

Методы исследования соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

В третьей главе оценена эффективность и безопасность режима P1aTax. Продемонстрирована высокая непосредственная эффективность режима в достижении полного лечебного патоморфоза, частота которого составила 60,5%. Наиболее значимыми предиктивными факторами оказались уровень Ki67 и TILs, а также сочетание этих двух факторов. Прогностическая значимость продемонстрирована для таких факторов как возраст больных (до 60 и 60 лет и старше), степень достижения полного лекарственного патоморфоза, размер опухоли, статус регионарных лимфоузлов на момент начала лечения, степень дифференцировки опухоли, сроки выполнения оперативного лечения, а также иммунологические маркеры.

В четвертой главе отдельно проанализированы характеристики и результаты лечения подгруппы пациентов старше 60 лет. Показано, что данная подгруппа характеризуется худшими результатами. Здесь зарегистрировано меньшая частота достижения полного клинического и патоморфологического ответов, что, вероятнее всего связано как с большей распространенностью процесса, так и с достоверно меньшим количеством

оконченных курсов предлечения. Обращают на себя различные варианты отдаленного прогрессирования по данным прослеженности пациенток. Для группы больных моложе 60 лет более всего было характерным поражение ЦНС. В подгруппе старше 60 лет чаще всего регистрировалось органное прогрессирование в печень и легкие.

В пятой главе проанализирован ряд иммунологических характеристик (уровень TILs, соотношения PLR и NLR, уровень субпопуляций Т-лимфоцитов). Часть из этих маркёров продемонстрировали как предиктивную, так и прогностическую значимость. Более того, некоторые из них (PLR и NLR) легко воспроизводимы в повседневной клинической практике и могут быть использованы как вспомогательный прогностический метод.

Заключение подводит итог выполненной работы, представляя материал в сжатой, лаконичной форме и объединяя отдельные части диссертации в единое целое с хорошо прослеживающейся логикой рассуждений.

Выводы соответствуют поставленным задачам и отражают основные результаты исследования.

Практические рекомендации соответствуют сформулированным выводам и могут быть использованы в повседневной деятельности специалистов.

Автореферат и опубликованные по теме диссертации исследования полно отражают содержание диссертации. Результаты работы внедрены в клиническую практику НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

В целом, работа написана грамотным научным языком, полноценно иллюстрирована рисунками и таблицами. Материал изложен в форме, принятой для диссертаций медицинского профиля.

Научная и практическая значимость полученных результатов

Положения, сформулированные в диссертации, расширяют возможности лекарственного лечения пациентов с ТНРМЖ, а также открывают перспективы для дальнейшего изучения новых режимов химиотерапии. Проанализированные предиктивные и прогностические факторы дают возможность улучшить результаты лечения больных за счет эскалации или деэскалации терапии.

В работе установлена важность соблюдения временных интервалов между этапами терапии, особенно это касается сроков оперативного вмешательства, а также современных хирургических технологий в лечении пациентов с ранним и местно-распространённым ТН РМЖ, получающих НАХТ. Показано, что благодаря маркировке опухоли перед началом неоадьювантного лечения обеспечивается выполнение оптимального объема операции при условии высокого уровня локального контроля последующего рецидивирования и максимального эстетического результата.

Результаты исследования могут лечь в основу внедрения режима химиотерапии P1aTax в рутинную практику онкологических учреждений нашей страны, а оценка изученных клинических, иммунологических и молекулярно-генетических факторов – для достижения наилучших результатов лечения пациентов с ТН РМЖ II-III стадии.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, их достоверность и новизна.

Обсуждаемое исследование, впервые продемонстрировало высокую эффективность предоперационного лечения в объеме комбинации паклитаксела и цисплатина в комбинированной терапии ТНРМЖ, оценена токсичность в разных возрастных подгруппах. Автором выделены предикторы успеха и достоверные параметры неблагоприятного течения при данном подтипе. Определены оптимальные сроки выполнения хирургического пособия, пренебрежение которыми ухудшает прогноз последующего исхода.

Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне с использованием современных статистических методик, адекватных поставленным задачам, и, в целом, построена с учётом принципов доказательной медицины.

Все научные положения, выводы и практические рекомендации аргументированы, их достоверность обоснована результатами современного статического анализа. Выводы диссертации отражают основные положения, выносимые на защиту, обладают важным научным и практическим значением. Фактические материалы, приведенные в диссертации, полностью соответствуют исследовательской базе данных и первичной медицинской документации.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Гордеевой Ольги Олеговны «Предсказательные и прогностические факторы эффективности неоадьювантной химиотерапии в режиме P1aTах у больных трижды негативным раком молочной железы II-III стадий» является законченной научно-исследовательской работой, выполненной на высоком методическом уровне, в которой на основании проведенного автором анализа сформулированы научные положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение научной задачи в онкологии, имеющей важное социально-экономическое значение.

По актуальности, объему проведенных исследований, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Гордеевой Ольги Олеговны соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016г. №335, от 2 августа 2016г. №748, от 29 мая 2017г. №650, от 28 августа 2017г. №1024 и от 01 октября 2018г. №1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения искомой

степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 –
Онкология.

В плане дискуссии хотелось бы обсудить следующее:

В выводе 3 автор констатирует различный профиль токсичности в
разных возрастных подгруппах. Хотелось бы уточнить, в чем отличие?

Вывод 5 свидетельствует о том, что размер резидуальной опухоли-
важный фактор прогноза. Так же хотелось бы уточнить конкретные цифры,
при каком минимальном размере остаточной опухоли прогноз ухудшается?

Профессор кафедры онкологии Института клинической медицины имени
Н.В. Склифосовского федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего образования Первый Московский
государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский
Университет), доктор медицинских наук

Высоцкая Ирина Викторовна

Подпись доктора медицинских наук Высоцкой И.В. «заверяю»

Учёный секретарь ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет), доктор медицинских наук

Воскресенская Ольга Николаевна

21.01.2020



119991, г.Москва, ул.Трубецкая, д.8, стр.2
Тел: +7(499) 248-05-53
E-mail: rektorat@sechenov.ru