

Отзыв

Официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующего дневным стационаром с отделением амбулаторной химиотерапии «Городская клиническая онкологическая больница №1 ГБУЗ ДЗ города Москвы» Борисова Василия Ивановича на диссертационную работу Ненаховой Юлии Николаевны «Предикторы раннего ответа на неоадъювантную химиотерапию при раке молочной железы II-III стадии», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 онкология.

Актуальность темы

В течение многих десятилетий основными факторами определяющими тактику лечения больных раком молочной железы являлись стадия заболевания, т.е. размер первичного очага, наличие или отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах, поражение отдаленных органов и тканей, гистологический тип опухоли. Эти количественные характеристики рака молочной железы в какой-то степени отражали биологическую сущность опухоли.

Внедрение в клиническую практику иммуногистохимических методов позволило выделить биологические подтипы рака молочной железы, которые отличались по своему течению, прогнозу и методам лечения. На основании этих признаков больным назначалась индивидуализированная химио-или гормонотерапия.

Однако, известно, что у 10-15% больных имеет место, так называемый, первичный резистентный рак, не отвечающий на противоопухолевое лечение.

Проведенные исследования по предоперационной лекарственной терапии при местно-распространенных опухолях молочной железы показали достоверную возможность в небольшом проценте случаев добиться полной регрессии первичной опухоли и регионарных метастазов и выполнить радикальную операцию.

Однако, даже при локализованном раке молочной железы, с относительно благоприятным прогнозом, у 25% пациенток после лечения диагностируется прогрессирование заболевания в ближайшие сроки.

Важным критерием благоприятного прогноза для жизни этих пациенток является выраженность ответа на лекарственное лечение. В то же время, на сегодняшний день, не существует предикторов, позволяющих в процессе химиотерапии прогнозировать лечебный ответ и, тем самым, избежать проведения высокотоксичного лечения.

Поиск маркеров, дающих возможность в процессе предоперационного лекарственного лечения РМЖ предсказать ответ опухоли на химиотерапию, на сегодняшний день является актуальной задачей онкологии.

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

Диссертационная работа Ненаховой Юлии Николаевны построена по классическому типу, изложена на 163 страницах машинописного текста, состоит из 4 глав, введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», 2 глав с результатами исследования, заключения, рекомендаций, списка сокращений и списка литературы.

Работа выполнена на репрезентативном числе наблюдений (85 больных), с использованием современных методических исследований: рентгенологических: МРТ молочных желез, МР-диффузия, МР-спектроскопия; серологических: циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК), аномального метилирования ДНК.

Цели и задачи сформированы корректно, кратко и в полной мере отражают план работы и последовательность изложения материала.

Автором проведен детальный анализ отечественной и зарубежной литературы по тематике диссертационного исследования, что позволило решить поставленную цель и задачи научного исследования, сформировать убедительные выводы.

Глава 1. Обзор литературы

Читается легко, критично отражает современные взгляды на данную проблему. Значительный интерес представляет информация о современных методах лучевой диагностики, используемых для оценки неоадьювантной химиотерапии у больных раком молочной железы II-III стадий.

Представлена важная в клиническом аспекте информация о возможности применения биологических маркеров: ЦОК и маркеров метилирования ДНК в оценке эффекта лекарственного лечения рака молочной железы.

Важность данного раздела для клиницистов заключается в том, что в течение многих лет основным диагностическим методом оценки эффекта лекарственной терапии были УЗИ молочных желез и маммография. Однако, в большинстве случаев, особенно при отсутствии отграниченного очага опухоли, указанные методы контроля были малоинформативными.

Диссертант убедительно показал, что сегодня наиболее информативным методом является МРТ молочных желез.

Обзор литературы всесторонне отражает проблему, написан хорошим литературным языком, логичен и последователен, читается легко, указывает на высокую эрудицию диссертанта. Замечаний к главе нет.

Глава 2. Материалы и методы исследований

Для реализации поставленных задач в работу включены 85 пациенток. Всем женщинам на первом этапе исследования проводилась химиотерапия, в последующем было выполнено хирургическое лечение.

Представлена информация о распределении больных по возрасту, менопаузальному статусу, гистологическому и иммуногистохимическому подтипам опухоли, стадии заболевания. Подробно представлена информация о применявшихся методах диагностики и лечения.

С целью проведения сравнительного анализа и статистической обработки данных все больные были распределены на группы в зависимости от степени патоморфологического ответа опухоли на лечение (по шкале Лавниковой Г.А).

Глава 3, 4. Результаты исследования

В главах представлены возможности использования стандартных методов диагностики (клинический осмотр, УЗИ молочных желез, маммография), а также изучаемых методов: МРТ молочных желез с контрастированием, МР-спектроскопия, МР-диффузии, динамика серологических маркеров (ЦОК, аномальное метилирование ДНК) в оценке эффективности предоперационной химиотерапии.

Автор отмечает, высокую прогностическую значимость в предсказании полного патоморфологического регресса опухоли МРТ молочных желез с динамическим контрастированием.

С помощью изученных статистических расчетов определены возможности применения МР-спектроскопии для раннего (после 2-х курсов неoadьювантной химиотерапии) предсказания выраженного ответа опухоли на лечение (3-4 степень по шкале Лавниковой Г.А.). Оценена динамика измеряемого коэффициента диффузии (определяемого с помощью метода МР-диффузии) в процессе предоперационной химиотерапии, определены возможности и роль метода в предсказании полного патоморфологического регресса опухоли.

Изучена и проанализирована возможность использования циркулирующих опухолевых маркеров, аномального метилирования ДНК в оценке эффективности предоперационной химиотерапии у больных со II-III стадиями РМЖ.

Результаты исследования изложены достаточно подробно, их достоверность определена выбором современных компьютерных и статистических методов обработки результатов.

Статистическая обработка материала и расчеты показателей проведены с использованием компьютерной программы электронных таблиц Microsoft Excel, PASW Statistics 22.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Выводы обоснованы, закономерно вытекают из представленного материала, отражают содержание диссертации и соответствуют поставленным задачам.

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

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

Ещё раз хотелось подчеркнуть важность данного исследования не только в научном плане, но и для практикующих онкологов.

Диссертант на репрезентативном материале разработала алгоритм оценки лечебного эффекта с помощью неинвазивных методов и, в частности, показала наиболее высокую информативность при использовании МРТ. Полученные диссертантом данные позволяют уменьшить процент необоснованного применения курсов химиотерапии.

Кроме того, автор убедительно показал, что сегодня предоперационную химиотерапию следует назначать только при двух биологических подтипах рака молочной железы, а именно, при тройном негативном и HER2-позитивном. При других формах требуются дополнительные исследования.

Полученные результаты лечения операбельного рака молочной железы могут и должны быть внедрены в клиническую практику онкологических учреждений Российской Федерации.

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

Из замечаний следует указать, что в тексте диссертации указаны схемы химиотерапии, которые использовала диссертант, однако, в автореферате они отсутствуют. Это очень важно, так как реферат читают многие специалисты-онкологи. В разделе научная новизна указаны некоторые задачи исследования, а не новизна. Научная новизна – это то, что вы достигли. Принципиальных замечаний нет.

В качестве дискуссионных вопросов, хотелось бы узнать позицию автора по следующим вопросам.

- 1) При тройном негативном и Her2-позитивном раке при T2N0M0 всегда показана неoadьювантная терапия?
- 2) Какова тактика диссертанта в случае отсутствия эффекта после 2х курсов химиотерапии. Продолжение терапии данной схемой и смена на другие схемы химиотерапии?

Заключение

Диссертационная работа Ненаховой Юлии Николаевны «Предикторы раннего ответа на неoadьювантную химиотерапию при раке молочной железы II-III стадии» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных диссертантом исследований разработаны теоретические и практические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение проблемы в онкологии, имеющей важное социально-экономическое значение.

Диссертационная работа выполнена под руководством доктора медицинских наук, профессора, академика Поддубной Ирины Владимировны, несомненно, имеет огромную научную и практическую значимость. Достоверность и новизна научных положений и выводов диссертационной работы подтверждаются использованием в качестве теоретической базы трудов ведущих зарубежных и отечественных ученых в изучаемой проблеме.

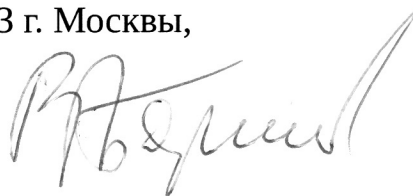
В диссертационной работе на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение актуальной задачи и разработаны практические рекомендации, которые могут быть рекомендованы для использования в повседневной практике врача-онколога, внедрены в учебный процесс кафедр онкологического профиля ВУЗов.

Научная и практическая ценность работы позволяет ее считать соответствующей требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» №842 от 24 сентября 2013 (в редакции постановления Правительства Российской

Федерации от 21 апреля 2016 года № 335 и от 28 августа 2017 года №1024),
предъявляемым к кандидатским диссертациям. Содержание работы соответствует
заявленной специальности, а ее автор Ненахова Ю.Н. заслуживает присуждения
ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12. –
онкология.

Заведующий дневным стационаром
с отделением амбулаторной химиотерапии
ГБУЗ ГКОБ №1 ДЗ г. Москвы,

Д.м.н., профессор



Борисов Василий Иванович

Подпись д.м.н., профессора Борисова Василия Ивановича

«ЗАВЕРЯЮ»

Главный врач

ГБУЗ ГКОБ №1 ДЗ г. Москвы,

Д.м.н., профессор



Галкин Всеволод Николаевич

Почтовый адрес: 105005, г. Москва, ул. Бауманская, д.17/1

Е-mail: okd1@zdrav.mos.ru

Тел.: +7 (499)261-30-42

Дата: 16.05.2019