ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Труфановой Екатерины Сергеевны на тему « Роль ОФЭКТ-КТ в планировании и проведении биопсии сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы после проведения неоадъювантной химиотерапии», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – «онкология» и 14.01.13 – «лучевая диагностика, лучевая терапия».

Актуальность темы исследования

Рак молочной железы (РМЖ) является одной из наиболее распространенных форм злокачественных новообразований и занимает первое место среди причин смертности от онкопатологии среди женского населения. Неуклонный рост заболеваемости, высокая частота рецидивов после первичного радикального лечения, которая наступает почти у половины пациенток в течение 5 лет, увеличивают экономические затраты на лечение и реабилитацию пациентов и придают проблеме медико-социальный характер. Хорошо известно, что прогноз и выбор оптимальной тактики лечения РМЖ во многом зависят от стадии заболевания. Точное определение стадии опухолевого процесса являются первоочередной задачей лучевой диагностики.

Для решения проблемы повышения эффективности стадирования опухолевого процесса при РМЖ и планировании хирургического лечения большие надежды возлагаются на томографические технологии визуализации, открывающие широкие возможности в оценке структурно-морфологических и функциональных изменений органов и систем. В последние годы в клиническую практику широко внедряется методика радиоизотопной индикации сигнальных лимфатических узлов при опухолях различных локализаций. Эта технология позволяет на интраоперационном этапе определить вовлеченность регионарных лимфатических узлов в опухолевый процесс и скорректировать объем хирургического вмешательства. Основной идеей диссертационного исследования Труфановой Е.С. является изучение диагностической эффективности ОФЭКТ-КТ при планировании и проведении биопсии сигнальных лимфатических узлов у больных РМЖ после проведения неоадьювантной химиотерапии. Очевидно, что влияние системного лекарственного лечения злокачественного новообразования распространяется не только на первичный очаг, но и на метастазы опухоли. Поэтому актуальность разработки методических аспектов использования технология ядерной медицины в

планировании и проведении биопсии сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы после неоадъювантной химиотерапии не вызывает сомнений.

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

Сформулированные в диссертации Труфановой Е.С. задачи отвечают поставленной цели. Для решения задач был проведен большой объем исследований у 94 пациенток с РМЖ, включающий современные методы лучевой визуализации. Тщательно охарактеризована теоретическая и методологическая основа диссертационного исследования. Все полученные результаты подробно отражены в тексте диссертации, представлены в виде таблиц и схем. Выводы и практические рекомендации основаны на непосредственных результатах проведенных исследований и подтверждены репрезентативным материалом. Обоснованность практических рекомендаций подтверждается результатами их использования в диагностическом процессе ряда медицинских учреждений России. Основные положения работы имеют научное и практическое значение.

Достоверность и научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций

Наличие полной первичной документации, поэтапная публикация в медицинской литературе, доклады на всероссийских онкологических конференциях, а также современные методы статистической обработки данных, позволяют заключить, что полученные Труфановой Е.С. результаты являются достоверными.

Научная новизна исследования в первую очередь определяется изучением диагностической эффективности ОФЭКТ-КТ с [99м]Тс-технетрилом, в том числе получены оригинальные сведения об информативности ОФЭКТ-КТ лимфатических узлов у больных РМЖ до и после неоадъювантной химиотерапии. При этом установлено существенное снижение чувствительности метода, сопровождающееся повышением его специфичности после окончания лекарственного противоопухолевого лечения на дооперационном этапе.

Автором впервые научно обоснована целесообразность выполнения биопсии сигнальных лимфатических узлов при местно-распространенном РМЖ, но лишь у пациенток с изначальным статусом cN1 по данным ОФЭКТ-КТ, преобразовавшимся в статус cN0 на фоне предоперационной противоопухолевой терапии. При этом, для

исключения ложноотрицательных результатов должно быть удалено не менее 3 сигнальных лимфатических узлов.

В диссертационной работе впервые изучены клинико-диагностические критерии, прогнозирующие получение ложноотрицательных результатов ОФЭКТ-КТ при определении регионарных метастазов РМЖ. Автором доказано, что единственным предиктором ложноотрицательных результатов метода является размер первичного опухолевого очага > 3 см. Кроме того, в ходе диссертационного исследования установлено, что ни степень пролиферативной активности, ни биологический подтип опухоли не влияли на вероятность получения ложноотрицательных результатов ОФЭКТ-КТ в оценке стадии заболевания по категории N после окончания неоадъювантной химиотерапии.

Автором получены оригинальные сведения о высокой информативности ОФЭКТ-КТ в диагностике регионарных метастазов РМЖ до начала неоадъювантной химиотерапии. Однако значения чувствительности и специфичности метода существенно не отличались от таковых при ультразвуковом сканировании.

Материалы исследования отражены в 6 печатных работах, опубликованных в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК. Результаты диссертации апробированы на конференциях и конгрессах всероссийского уровня.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов

В диссертации заложены методические основы комплексной лучевой оценки распространенности опухолевого процесса при РМЖ, что имеет принципиальное значение для выбора тактики лечения и определения объема хирургического вмешательства.

Результаты исследования продемонстрировали целесообразность интраоперационного выполнения биопсии не менее 3 сигнальных лимфатических узлов лишь у пациенток с размерами первичного опухолевого очага менее 3 см и изначальным статусом cN0 или статусом cN1, преобразовавшимся в статус cN0 на фоне и после окончания неоадъювантной химиотерапии по данным ОФЭКТ-КТ. В остальных случаях рекомендовано выполнение регионарной лимфодиссекции без проведения биопсии сигнальных лимфатических узлов.

Полученные автором результаты внедрены в практическую работу отделения радиотерапии и радионуклидной диагностики ФГБУ «Национальный научно-исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России и могут быть

рекомендованы для использования в повседневной практике врачей, занимающихся диагностикой и лечением РМЖ.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом, замечания по оформлению диссертации

Диссертация построена по классическому типу и состоит из введения, обзора литературы, раздела, посвященного материалам и методам исследования, пяти подглав, отражающих результаты собственных исследований, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Материал изложен на 144 страницах компьютерного текста. Работа иллюстрирована 24 рисунками и 33 таблицами.

Во введении обоснована актуальность темы, из которой логически вытекают цель и задачи исследования, представлены основные положения, выносимые на защиту, определены научная новизна и практическая значимость работы.

Обзор литературы достаточно полный и логично построенный. Состоит из четырех подразделов. В литературном обзоре автор освящает современное состояние инструментальной диагностики местно-распространенного РМЖ. Следует отметить глубокий анализ современной литературы, затрагивающей тематику информативности ОФЭКТ-КТ в определении регионарных метастазов и биопсии сигнальных лимфатических. Обзор позволяет составить целостное представление о решаемой проблеме.

В главе II дается подробная клиническая характеристика больных и инструментальных методик, включая ОФЭКТ-КТ с [99м]Тс-технетрилом и сцинтиграфию сигнальных лимфатических узлов. Подробно указаны сцинтиграфические критерии ответа первичного опухолевого очага на неоадъювантную химиотерапию. Детально отражены критерии оценки гистологического материала, выделены степени лечебного патоморфоза по данным морфологического метода исследования. Приведены подробные сведения о схемах лекарственного противоопухолевого лечения.

Глава III состоит из пяти подглав и посвящена результатам собственных исследований. В первой подглаве выполнен детальный анализ информативности физикального исследования, маммографии, УЗИ и ОФЭКТ-КТ в диагностике регионарных метастазов РМЖ. Продемонстрировано преимущество УЗИ и ОФЭКТ-КТ перед мануальным и рентгенологическим выявлением пораженных лимфатических узлов. Во второй подглаве изучена диагностическая эффективность ОФЭКТ-КТ в оценке эффективности неоадъювантной химиотерапии в отношении первичного опухолевого

узла. Выполнено сопоставление результатов ОФЭКТ-КТ и данных гистологического исследования и степени лечебного патоморфоза. В третьей подглаве приведены сведения об информативности ОФЭКТ-КТ после химиотерапии. Автором установлено существенное снижение чувствительности метода, сопровождающееся повышением его специфичности после окончания противоопухолевого лечения. Продемонстрированы результаты рестадирования заболевания после неоадъювантной химиотерапии в зависимости от первичного статуса лимфатических узлов. В четвертой подглаве на основании полученных результатов сформулированы показания к биопсии сигнальных лимфатических узлов и обозначено количество лимфатических узлов, подлежащих удалению, с целью исключения ложноотрицательных результатов биопсии. Пятая подглава посвящена поиску предикторов ложноотрицательных результатов ОФЭКТ-КТ в диагностике регионарных метастазов с помощью различных математических подходов. В результате одно-и многофакторного анализа выявлена единственная причина возможных ложноотрицательных результатов - размер первичного опухолевого очага > 3 см. Автором установлено, что ни биологический подтип опухоли, ни ее пролиферативная активность не влияли на вероятность получения ложноотрицательных результатов ОФЭКТ-КТ в оценке стадии заболевания по категории N после окончания неоадъювантной химиотерапии.

В главе IV кратко изложены и проанализированы полученные результаты.

Выводы диссертации характеризуются убедительностью и логичностью. Практические рекомендации способствуют решению клинических задач, связанных с данной проблематикой.

Автореферат отражает наиболее важные положения диссертации, дает представление о проделанной работе, содержит в кратком виде всю необходимую информацию, характеризующую полученные в процессе исследования результаты, основные положения и выводы диссертации. Опубликованные работы отражают основное содержание диссертации.

В ходе рецензирования диссертационной работы возникли замечания:

1. Иллюстративный материал, отражающий результаты ОФЭКТ-КТ и сцинтиграфии сигнальных лимфатических узлов в виде томо/сцинтиграмм, весьма скудный, хотя работа выполнена по специальности 14.01.13 – «лучевая диагностика, лучевая терапия» и предполагает наглядную демонстрацию диагностических возможностей визуализирующих технологий.

2. Во втором пункте раздела «Основные положения, выносимые на защиту» фразу: «ОФЭКТ, совмещенная с КТ – высокочувствительный метод диагностики метастатического вовлечения аксиллярных лимфатических узлов», следовало дополнить фразой: «до проведения неоадъювантной химиотерапии», т.к. из результатов диссертационного исследования следует, что чувствительность метода прогрессивно снижается после противоопухолевого лечения с 93,8% до 59,4%.

3. В главе, посвященной обсуждению полученных результатов, не отражено сопоставление собственных данных с результатами российских и зарубежных исследований по теме диссертационной работы.

4. В тексте работы встречаются опечатки.

Несмотря на замечания, диссертация может заслуживать положительной оценки.

Также появился ряд вопросов, носящих дискуссионный характер:

1. Как Вы можете объяснить высокую долю (45,7%) ложноположительных результатов ОФЭКТ-КТ с [99м]Тс-технетрилом при диагностике регионарных метастазов РМЖ до начала неоадъювантной химиотерапии.

2. В работе Вы продемонстрировали отсутствие диагностического преимущества ОФЭКТ-КТ перед более распространённым и оправданным с финансовой точки зрения методом ультразвукового исследования в определении регионарных метастазов РМЖ. По Вашему мнению, в каких клинических ситуациях выполнение ОФЭКТ-КТ будет более предпочтительным и экономически обоснованным?

3. Могли ли схемы неоадъювантной химиотерапии оказать влияние на информативность ОФЭКТ-КТ в диагностике регионарных метастазов РМЖ?

Заключение

Диссертационное исследование Труфановой Екатерины Сергеевны «ОФЭКТ-КТ в планировании и проведении биопсии сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы после проведения неоадъювантной химиотерапии», представленное на соискание ученой степени кандидата наук является завершенной научно-квалификационной работой, в которой представлено решение актуальной научно-практической задачи – оптимизации диагностического исследования регионарных лимфатических узлов у больных местно-распространенным раком молочной железы при первичном стадировании и рестадировании опухолевого процесса после неоадъювантной

химиотерапии, имеющей существенное значение для современной онкологии и лучевой диагностики.

Актуальность проблемы, научная новизна, современный дизайн исследования, адекватные подходы и методы его исполнения, объем полученных данных и их научная трактовка, использование современных методов статической обработки результатов позволяют сделать вывод о том, что диссертационная работа полностью соответствует требованиям ВАК (пункт 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. №842), а ее автор, Труфанова Екатерина Сергеевна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – «онкология» и 14.01.13 – «лучевая диагностика, лучевая терапия».

Официальный оппонент:
доктор медицинских наук,
заведующая научно-исследовательской
лабораторией ядерной медицины ФГБУ
«Национальный
медицинский исследовательский центр
им. В.А. Алмазова» Минздрава России,
197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2
телефон: +7 (921) 302 18 91
e-mail: D_ryjkova@mail.ru

Д.В. Рыжкова

Подпись доктора медицинских наук Д.В. Рыжковой ЗАВЕРЯЮ.

Ученый секретарь ФГБУ
«НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России,
д.м.н., профессор

25.12.17г

А.О. Недошивин