

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Колядиной Ирины Владимировны на диссертационную работу Мортада Виктории Владимировны «Деэскалация хирургического лечения у пациентов с диагнозом рак молочной железы при полном клиническом ответе опухоли на неоадьювантную системную терапию и подтвержденным полным патоморфологическим ответом с помощью вакуум-ассистированной биопсии и биопсией сигнальных лимфоузлов», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки).

Актуальность научного исследования

Представленная диссертационная работа посвящена персонализации лечения пациентов с диагнозом рак молочной железы. Внушительная доля пациентов с биологически агрессивными подтипами рака молочной железы может достигнуть полного патоморфологического регресса (pCR) после проведения неоадьювантной системной терапии (НСТ). Междисциплинарная работа, достижения в области лучевой терапии и системном лечении, применение современных схем химиотерапии, добавление таргетной терапии в рамках неоадьювантного лечения сыграли ключевую роль в успешном проведении хирургической деэскалации. Результаты проведенных ранее исследований показали, что комбинации химиотерапии с двойной таргетной блокадой экспрессии HER2, а также режимов химиотерапии с применением карбоплатина при трижды негативном раке молочной железы позволяют достичь полного регресса опухоли в 68% и 80% случаев, соответственно. Основываясь на полученных данных о том, что удаление остаточной опухоли молочной железы, а не всего исходного размера опухоли, не повышает частоту рецидивов, можно сделать вывод, что пациенты, достигшие полного патоморфологического ответа, являются идеальными кандидатами для деэскалации хирургического лечения. Однако, онкологически безопасным

условием сокращения объема оперативного вмешательства, является точное подтверждение достигнутого pCR. В настоящее время инструментальная оценка ответа опухоли на проведенную НСТ демонстрирует высокую частоту ложноотрицательных заключений, а поиск минимально-травматичных методов подтверждения полного патоморфологического регресса стал актуальной задачей.

Научная новизна исследования

Научная новизна диссертационной работы Мортада В.В. не вызывает сомнения, поскольку автором впервые была оценена диагностическая точность метода трепан-биопсии молочной железы под ультразвуковой навигацией после НСТ в рамках прогнозирования полного патоморфологического регресса опухоли, описаны алгоритмы установки клипс в ткань опухоли перед началом проведения НСТ, а также технология забора ткани методом вакуум-ассистированной биопсии ложа опухоли.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Сокращение объема органосохраняющих операций от стандартного хирургического вмешательства до вакуум-ассистированной биопсии ложа опухоли у пациентов с полным клиническим регрессом опухоли после проведения НСТ позволит получить важную информацию, необходимую для планирования дальнейшей лечебной стратегии и персонализированного подхода. Оценка ответа на проведенное неоадъювантное лечение путем вакуум-ассистированной биопсии позволит проводить обоснованную деэскалацию хирургического этапа, что имеет важные клинические и экономические преимущества, позволяет достичь максимальных онкологических результатов и улучшить качество жизни больных с ранними стадиями рака молочной железы.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна

Представленная работа выполнена на современном научно-методическом уровне. Автору удалось успешно реализовать поставленные исследовательские задачи и сформулировать обоснованные выводы. Достаточный объем выборки, использование современных схем системного лечения, подробно описанные алгоритмы, позволяют не сомневаться в достоверности полученных результатов. Выносимые на защиту положения актуальны и подтверждены данными, полученными в анализе исследования. Полученные автором результаты доложены на российских и международных конференциях, опубликованы в реферируемых изданиях.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Текущие результаты проведенного исследования показывают многообещающие перспективы метода вакуум-ассистированной биопсии в рамках деэскалации хирургического лечения у пациентов с диагнозом рак молочной железы, что позволит уменьшить степень хирургической агрессии, сократить риск возможной инвалидизации, улучшить качество жизни и снизить экономические расходы на лечение больных ранним раком молочной железы. Очевидна необходимость проведения многоцентровых исследований для более всестороннего и достоверного изучения данной проблемы.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация Мортада В.В. изложена на 87 страницах машинописного текста и оформлена в соответствии с требованиями ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации. Работа построена по традиционному плану, содержит 13 рисунков и 7 таблиц, включает ссылки на 79 литературных источников, в том числе 13 отечественных и 66 зарубежных.

Во введении автор определила актуальность исследования, степень разработанности темы, обозначила цели и задачи, необходимые для

достижения цели, описала методологию и методы исследования, научную новизну, представила апробацию результатов и положения, выносимые на защиту. Также во введении представлены данные о внедрении результатов исследования и о личном вкладе автора в представленную работу.

В I главе «Обзор литературы» отмечается проделанная автором работа по поиску и анализу работ отечественных и зарубежных авторов, посвященных эволюции хирургического лечения. Данная глава написана последовательно и структурно, и позволяет определить место и значение проведенного исследования на современном этапе.

Во II главе «Материалы и методы» подробно расписаны дизайны проведенных исследований. Для достижения поставленной цели было разработано два этапа:

- 1) Изучение точности трепан-биопсии с ультразвуковой навигацией после НСТ для предсказания полного патоморфологического ответа, определяемого в удаленном хирургическом препарате (61 пациент) – ретроспективный этап;
- 2) Дезэскалация хирургического этапа лечения у пациентов с полным клиническим ответом, подтвержденным полным патоморфологическим ответом с помощью вакуум-ассистированной биопсии (27 пациентов) – проспективный этап.

В данной главе подробно описаны критерии включения и исключения пациентов, представлены общие клинические характеристики. Все дизайны представлены графически, а клинико-демографические характеристики оформлены в таблицах. Завершает эту главу описание статистических методов.

В III главе «Результаты» представлены полученные данные. Хотелось бы отметить четкое соответствие порядка описания результатов исследования поставленным задачам. Первым этапом автор определила точность трепан-биопсии молочной железы под ультразвуковой навигацией после неoadьювантной системной терапии в предсказании полного патоморфологического регресса опухоли. Чувствительность 100% (95% ДИ:

90,51% - 100%), Специфичность 62,5% (95% ДИ: 40,59%-81,20%), Ложноотрицательный результат (FNR) составил 0%, положительное прогностическое значение (PPV) 75,00% (95% ДИ: 59.46% - 85.99%), отрицательное прогностическое значение (NPV) 100.00%. Таким образом, автор продемонстрировала высокую диагностическую точность минимально-инвазивных методов.

Следующей задачей, обозначенной автором, стало создание алгоритма установки клипс в ложе опухоли до проведения НСТ в целях облегчения последующей УЗИ-визуализации. В главе «Результаты» автор представила подробное описание последовательности маркировки ложа опухоли, что позволило в 100% случаев (27 человек) определить локализацию ранее обнаруживаемой опухоли после проведенного системного лечения. Следует отметить, что все маркеры устанавливались в центр имеющейся опухоли либо перед началом проведения химиотерапии, либо после первого цикла лечения, пока опухоль имела четкие границы; при проведении контрольных обследований проводилась оценка не только ответа опухоли на системную терапию, но и локализации установленных ранее маркеров.

Автором описан подробный алгоритм забора ткани методом вакуум-ассистированной биопсии опухолевого ложа в зависимости от его расположения по отношению к большой грудной мышце.

Алгоритм и технические особенности метода оформлены в виде патента, находящегося на стадии согласования. Далее, в проспективном этапе исследования, направленного на деэскалацию хирургического этапа лечения, было оценено точное положительное значение мультидисциплинарного подхода в определении полного патоморфологического регресса опухоли, которое составило 77,8%, что диктует необходимость подтверждения достижения pCR при помощи минимально-инвазивных вмешательств.

Замечания по выполнению диссертации

Принципиальных замечаний нет.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

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

Заключение

Диссертационная работа Мортада Виктории Владимировны на тему «Деэскалация хирургического лечения у пациентов с диагнозом рак молочной железы при полном клиническом ответе опухоли на неoadъювантную системную терапию и подтвержденным полным патоморфологическим ответом с помощью вакуум-ассистированной биопсии и биопсией сигнальных лимфоузлов», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки), является законченной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи по поиску минимально-инвазивных методов подтверждения полного патоморфологического регресса опухоли у пациентов с диагнозом рак молочной железы, имеющих биологически-агрессивный подтип и прошедших неoadъювантную системную терапию, что вносит значительный вклад в развитие клинической онкологии.

По своей новизне, научной и практической ценности полученных результатов диссертация Мортада Виктории Владимировны полностью соответствует всем требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного 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 ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки).

Даю согласие на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных в диссертационный совет 21.1.033.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины
им. А.И. Савицкого Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
дополнительного профессионального образования
«Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Доктор медицинских наук,
доцент (14.01.12 - Онкология)



Колядина Ирина Владимировна

Подпись Колядиной И.В. «Заверяю»
Ученый секретарь
ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России,
доктор медицинских наук,
профессор

22.03.23



Чеботарева Татьяна Александровна

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: rmapo@rmapo.ru