

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА
доктора медицинских наук, профессора,
заведующего кафедрой пластической хирургии, профессора кафедры
онкологии, радиологии и паллиативной медицины
КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
Исмагилова Артура Халитовича
на диссертационную работу
Петровского Александра Валерьевича на тему:
«Стратегия хирургического лечения местно-распространенного рака
молочной железы после неoadьювантной лекарственной терапии»,
представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук
по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Актуальность темы диссертации

Вопросы практики, тактики и стратегии лечения больных раком молочной железы были и остаются одной из наиболее всесторонне и пристально изучаемых научно-практических проблем онкологии. Несмотря на это, она так и осталась окончательно не решённой, и, следовательно, не утратившей своей актуальности и социальной значимости. Причина такого состояния дел заключается не только в «лидерстве» и продолжающемся неуклонном росте заболеваемости рака молочной железы (РМЖ), но, прежде всего, в том, что несмотря на все усилия, удельный вес пациентов с запущенными (III-IV) стадиями болезни продолжает оставаться на недопустимо высоком уровне – более 27 %.

История онкомамологии богата именами и событиями в этой области медицинской науки и практики, определившими направления её развития, сформировавшими современные представления о РМЖ, способах диагностики и лечения больных. Тем не менее, остались нерешёнными задачи и проблемы, число и сложность которых возрастают по мере расширения наших знаний в данной области медицины. В этой связи, А.В. Петровский совершенно справедливо заметил, что увеличивающийся объем знаний закономерно порождает всё новые и новые вопросы и вызовы, на которые приходится отвечать не только на каждом логично завершённом «витке» восходящего развития дисциплины, но искать и находить ответы в будущем, на очередных, более высокого уровня «витках». Всё это побудило автора к проведению

данного исследования, представляющего собой обобщение и экспертизу результатов собственного 20-летнего научно-практического опыта лечения больных с местно-распространенным РМЖ в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Приведенная аргументация актуальности работы определяет заявленную проблему, как значимую научно-практическую и, одновременно важную социальную, имеющую важное народно-хозяйственное значение.

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

Тема диссертационной работы Петровского А.В. полностью соответствует пункту 10 (Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов) паспорта специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и требованиям, предъявляемым к работам по данной специальности.

Задачи сформулированы чётко, подчинены общей научно-практической идее, соответствуют поставленной цели, а их решение позволило всесторонне раскрыть тему диссертационной работы.

Исследование организовано на высоком методологическом уровне, обеспечившим получение достоверных научных результатов, обосновывающих правомерность сделанных выводов и практических рекомендаций, и выносимых на защиту научных положений, свидетельствует о получении автором новых теоретических знаний и прикладных решений.

Все разделы работы выполнены с соблюдением требований и принципов доказательной медицины. Методы исследования, использованные для получения научных данных, корректны. Применены адекватные инструменты статистического анализа, а для обработки полученных результатов использованы современные пакеты программного обеспечения.

Выводы полноценно отражают результаты проведенного исследования, соответствуют поставленным цели и задачам, а также коррелируют с положениями, выносимыми на защиту, и практическими рекомендациями.

Практические рекомендации обоснованы фактическим материалом, их достоверность не вызывает сомнений и отражает суть проведенного научного исследования и полученных научно-практических результатов.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность научных положений подтверждается соответствием научно-квалификационной работы требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, её безупречным дизайном, выверенной структурой, в которой органично взаимосвязаны все выполненные на высоком методическом уровне и относящиеся к реализации поставленных задач аспекты хирургического лечения больных с местно-распространённым РМЖ после неoadьювантной лекарственной терапии. Это:

- оценка возможности проведения органосохраняющего лечения;
- оценка влияния сроков выполнения хирургического вмешательства на отдаленные результаты лечения больных;
- оценка влияния разметки первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов на результаты комбинированного лечения;
- оценка качества жизни больных после комбинированного лечения.

Достоверность результатов обеспечена также значительным клиническим материалом (1129 больных местно-распространённым РМЖ), продуманным дизайном исследования, применёнными современными инструментами статистического анализа и, что тоже немаловажно, высокой научно-клинической репутацией базового учреждения и креативностью автора – известного специалиста в данной области.

Научная новизна присутствует во всех главах работы. Среди новаций:

- получение достоверных доказательств онкологической безопасности и радикальности органосохраняющих операций у больных с местно-распространёнными формами РМЖ после неoadьювантной лекарственной терапии (впервые в отечественной практике);
- оценка значимости разметки первичной опухоли и пораженных лимфатических узлов при местно-распространённом РМЖ (впервые в России);

– обоснование целесообразности выполнения и широкого клинического применения, внедрение в практику биопсии сторожевых лимфатических узлов при местно-распространенном раке молочной железы (впервые в России);

– изучение влияния временного фактора (от завершения неoadьювантной терапии до выполнения хирургического вмешательства) на результаты лечения больных (впервые в России).

– изучение и оценка срочного интраоперационного патоморфологического исследования с позиций целесообразности выполнения в зависимости от известных факторов влияния: симультанного выполнения реконструктивно-пластического этапа операции, биопсии сторожевых лимфатических узлов, избранного варианта хирургического вмешательства и др. (впервые в мире).

Все заявленные автором элементы научной новизны в работе присутствуют, не декларативны, а обоснованы и аргументированы.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

А.В. Петровским обоснована возможность выполнения органосохраняющих вариантов хирургического лечения у пациенток с местно-распространенными формами РМЖ. Доказано, что такое лечение обеспечивает хорошие онкологические результаты лечения с точки зрения безрецидивной и общей выживаемости и улучшает показатели качества жизни пациенток. Подтверждена важность хирургического этапа при лечении пациенток с «условно-резектабельными» опухолями молочной железы: в ситуациях сохранения отека, над- или подключичной лимфаденопатии, проведение хирургического лечения позволяет достичь лучших результатов по сравнению с консервативными вариантами лечения. Оценены практические аспекты срочного интраоперационного патоморфологического исследования, в частности, его влияние на непосредственные результаты лечения местно-распространенного РМЖ с точки зрения частоты выполнения R0 и R1 резекций, а также влияние срочной интраоперационной патоморфологической диагностики на длительность оперативного вмешательства. Изучены оптимальные сроки выполнения хирургического этапа лечения после

завершения неoadъювантной химиотерапии в том числе – в зависимости от фенотипа опухоли. Проведено валидационное исследование значения биопсии сторожевых лимфатических узлов при местно-распространенном РМЖ. Некоторые результаты работы внесены в клинические рекомендации по диагностике и лечению рака молочной железы.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом

Диссертация А.В. Петровского выполнена на современном научно-методическом уровне, является завершенным, грамотно спланированным научно-квалификационным исследованием, основанном на значительном по объему клиническом материале, изложена на 377 страницах машинописи, построена по традиционной модели. Работа состоит из введения, 8 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, библиографического указателя, включающего 170 источников, в том числе 25 отечественных и 145 зарубежных, иллюстрирована 75 рисунками и 83 таблицами.

Работа написана в традиционном стиле, доступным научным языком. Убедительно обоснована актуальность темы, четко сформулированы цель и задачи исследования. Показана научная новизна и практическая значимость работы. Полученные в исследовании новые данные дополняют сформировавшиеся прежде представления о лечении больных с местно-распространёнными формами РМЖ после неoadъювантного лекарственного лечения. Содержание работы полностью отображает результаты, полученные в результате решения поставленных задач.

Содержание работы

Введение подробно раскрывает тему проведенного исследования, актуальность которого очевидна. Сформулированные цель и задачи конкретны и адекватны.

Глава 1: «Обзор литературы». На 57 страницах проведен критический анализ данных современной отечественной и зарубежной медицинской литературы об актуальных аспектах лечения больных с местно-распространенными формами РМЖ. Обзор читается с большим интересом, глава написана хорошим литературным языком, замечаний не вызывает.

Глава 2. «Материалы и методы» содержит общую характеристику клинического материала, сведения о пациентках, получавших лечение по поводу местно-распространенного РМЖ в разных клинических подразделениях ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период 2000 – 2022 гг. Все пациентки на первом этапе лечения получили неoadъювантную химиотерапию и/или эндокринотерапию. Диссертационная работа со сложной структурой обозначена как «одноцентровое ретроспективное и проспективное наблюдательное исследование», состоит из нескольких основных частей, логично дополняющих друг друга, посвященных изучению актуальных научных и практически значимых вопросов по комбинированному лечению местно-распространенного РМЖ. Клинический материал представлен результатами лечения 1129 больных с первично-неоперабельными – IIIA (кроме пациенток с T3N1M0 стадией по классификации TNM), IIIB и IIIC стадиями РМЖ, включая его инфильтративно-отечную форму. Замечаний по главе не имею.

Глава 3. «Хирургическое лечение пациенток с местно-распространенным раком молочной железы после неoadъювантной терапии» посвящена непосредственным и отдаленным результатам хирургического лечения больных с местно-распространенным РМЖ. В этом разделе проанализированы результаты лечения 931 из 1129 больных, 693 из числа которых был прооперированы после неoadъювантной лекарственной терапии. В результате, полная патоморфологическая регрессия опухоли достигнута у 28 % пациенток, а резектабельность опухоли – у большинства из числа завершивших этап неoadъювантного лекарственного лечения. Хирургическое лечение после завершения неoadъювантной химиотерапии стало возможным и было проведено у 86 % больных, в небольшой части (8 %) случаев опухоль была расценена как «условно-резектабельная». Общий показатель достижения резектабельного состояния опухоли составил 77,4 %. Оценка отдаленных результатов лечения в зависимости от достижения резектабельного состояния опухоли и оценка локорегионарной безрецидивной выживаемости, успешно реализованы проведением одно- и многофакторного анализа. Замечаний по главе нет.

Глава 4. «Возможности органосохраняющего лечения при местно-распространённом раке молочной железы» посвящена анализу отдаленных результатов лечения в зависимости от варианта хирургического вмешательства. Клинический материал анализировался путём сравнения двух групп клинических наблюдений, сформированных по признаку объёма перенесенного хирургического вмешательства – органосохраняющее лечение или радикальная мастэктомия. Оценены риски возникновения локорегионарных рецидивов рака молочной железы в зависимости от варианта хирургического лечения. Сравнимые группы характеризовались низкой частотой возникновения локорегионарных рецидивов, что объективно свидетельствует в пользу сопоставимой эффективности обоих вариантов хирургического лечения. При проведении однофакторного логистического регрессионного анализа отмечена стойкая тенденция к снижению рисков локорегионарного рецидива на фоне применения органосохраняющего подхода ($p=0,061$). Результаты многофакторного анализа показали сопоставимость уровня локального контроля при органосохраняющем лечении, а также безопасность органосохраняющей хирургии при местно-распространённом РМЖ. Все изложенные в главе данные характеризуются безусловной новизной и высоким уровнем аргументации и доказательности. Замечаний по главе 4 нет.

Глава 5. «Влияние сроков выполнения хирургического лечения на отдаленные результаты лечения пациенток с местно-распространённым раком молочной железы». Этот раздел содержит сведения о результатах изучения оптимальных сроков выполнения хирургического этапа лечения после завершения неoadьювантной химиотерапии, а также оценке влияния этого фактора на непосредственные и отдаленные результаты лечения с точки зрения частоты достижения полной патоморфологической регрессии заболевания, показателей общей, локорегионарной безрецидивной, беспрогрессивной выживаемости больных, а также частоты развития осложнений хирургического лечения.

Получены достоверные свидетельства того, что:

– увеличение интервала времени между завершением неoadьювантной терапии и выполнением хирургического лечения на каждый 1 день ассоциирован со снижением шансов достижения полного патоморфоза опухоли ($p = 0,009$);

– наиболее выраженное снижение шансов на достижение полной патоморфологической регрессии опухоли отмечено при задержке выполнения оперативного лечения ≥ 42 дней с момента завершения химиотерапии.

Достоверные различия в отдаленных результатах лечения пациенток, прооперированных в срок 0-21 дня и 22-42 дней после завершения неoadьювантной терапии, отсутствуют ($p=0,540$). Увеличение же срока до выполнения хирургического лечения >42 дней приводит к выраженному снижению показателей безрецидивной выживаемости: относительный риск прогрессирования опухолевого процесса достоверно повышался на 60 % ($p=0,022$). Замечаний по главе 5 нет.

Глава 6. «Роль срочной патоморфологической диагностики при местно-распространенном раке молочной железы». Проведенный многофакторный анализ показал отсутствие влияния факта выполнения срочного патоморфологического исследования на риски возникновения локорегионарных рецидивов РМЖ ($p=0,910$). При этом выполнение срочного патоморфологического исследования зоны краев резекции достоверно увеличивало среднюю длительность хирургического вмешательства на 42 минуты ($p<0,001$). Проведено проспективное валидационное исследование возможности биопсии сторожевых лимфатических узлов, в которое вошло 38 пациенток стадии T4N0M0. Показатели чувствительности, специфичности, позитивного и негативного предиктивных значений после выполнения биопсии сторожевого лимфатического узла составили 75 %, 100 %, 100 % и 94%, соответственно, для срочного патоморфологического исследования и 88%, 100 %, 100 % и 97 %, соответственно, для планового патоморфологического исследования. Эти и другие, изложенные в Главе 6 результаты научного анализа, характеризуются, как и в предыдущих главах, новизной, высоким уровнем аргументации и доказательности. Замечаний по главе 6 нет.

Глава 7. «Анализ качества жизни пациенток, включенных в диссертационную работу». Всесторонняя оценка различных аспектов, относящихся к качеству жизни пациенток, была проведена у 728 пациенток с помощью двух общепринятых взаимодополняющих валидированных шкал (EORTCQLQ-C30 и QLQ-BR23). При сравнении качества жизни пациенток в разных группах исследования были отмечены статистически достоверные ($p < 0,001$) и логичные различия между пациентками, которым была выполнена радикальная мастэктомия и органосохраняющее лечение по показателям общего, физического, эмоционального состояния, выраженности болевого синдрома. Получены свидетельства статистически значимого улучшения качества жизни пациенток в группе «органосохраняющего лечения». Обнаружено также, что различия между группами пациенток после выполнения мастэктомии и органосохраняющих вариантов хирургического лечения по ряду шкал нивелируются за счет дополнительного выполнения первым реконструктивно-пластических вмешательств. Глава читается с большим интересом, замечаний не вызывает.

Глава 8. «Влияние разметки первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов на результаты лечения пациенток с местнораспространенным раком молочной железы» посвящена оптимизации интраоперационного обнаружения и идентификации в удалённом операционном макропрепарате первичной опухоли молочной железы и пораженных метастазами лимфатических узлов. Изучены технические аспекты проблемы, проведена сравнительная оценка эффективности радиоизотопных и рентгеноконтрастных меток. Установлено, что имплантированные метки обоого вида не всегда удаётся обнаружить в ходе выполнения хирургического вмешательства (показатель успешной идентификации установленных меток – 93 %), однако на основании выявленных существенных различий по частоте таких фактов ($p < 0,001$) предпочтения следует отдавать радиоизотопной разметке. Доказано, что наличие установленной в первичной опухоли молочной железы метки достоверно ($p < 0,001$) ассоциируется с уменьшением объема удаляемой ткани. На этом основании автор рекомендует выполнение разметки первичной

опухоли всем пациенткам с местно-распространенным РМЖ. Замечаний по главе не имею.

Заключение представляет собой краткое, но содержательное изложение основных результатов диссертационного исследования, замечаний не вызывает.

Выводы, основанные на результатах проведенной работы, соответствуют поставленным задачам, констатируют достижение автором цели исследования.

Практические рекомендации отражают основные ключевые результаты диссертационной работы, применение которых в практической деятельности обеспечит реализацию выработанных подходов к выбору варианта хирургического лечения в зависимости от индивидуальных особенностей клинического наблюдения, обеспечат минимизацию частоты негативных событий в послеоперационном периоде (осложнения и побочные эффекты) и др., а также достижение высоких показателей безрецидивной выживаемости пациентов после комбинированного лечения.

Заключение

Диссертационная работа Петровского Александра Валерьевича на тему: «Стратегия хирургического лечения местно-распространенного рака молочной железы после неoadьювантной лекарственной терапии», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение имеющей важное медицинское, социальное и народно-хозяйственное значение научно-практической проблемы современной онкологии, относящейся к обеспечению возможности эффективного лечения больных с местно-распространёнными формами одного из наиболее частых злокачественных новообразований человека – рака молочной железы путём внедрения новых и совершенствования известных методов диагностики и лечения.

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости, методическому уровню и сложности решенных задач диссертация Петровского А.В. полностью соответствует всем требованиям п. 15 Положения о

присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора №0692 /Р от 06.06.2022, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Официальный оппонент
Заведующий кафедрой пластической хирургии,
профессор кафедры онкологии, радиологии и
паллиативной медицины
КГМА - филиала ФГБОУ ДПО
РМАНПО Минздрава России
доктор медицинских наук
(3.1.6. Онкология, 3.1.9. Хирургия),
профессор

А.Х. Исмагилов

Подпись заведующего кафедрой пластической хирургии, профессора кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА - филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, д.м.н., профессора Исмагилова Артура Халитовича "заверяю":

Ученый секретарь
КГМА - филиала ФГБОУ ДПО
РМАНПО Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент



Е.А. Ацель

Казанская государственная медицинская академия – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Юридический адрес: 420012, г. Казань, ул. Муштари, д. 11
Фактический адрес: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36
Тел: +7(843)267-61-52; +79172695985
e-mail: ksma.rf@tatar.ru; Ismagilov17@mail.ru

« 16 » июня 2023 г.