

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заслуженного врача России, заведующий кафедрой онкологии ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Хайленко Виктора Алексеевича, на диссертационную работу Куприянова Петра Игоревича на тему: «Рак молочной железы с изолированным поражением надключичных и парастернальных лимфатических узлов», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.6. - «Онкология, лучевая терапия».

### Актуальность избранной темы

Рак молочной железы (РМЖ) является ведущей онкологической патологией у женского населения в Российской Федерации и большинстве других стран планеты. Ежегодно во всем мире регистрируются более чем у 2,2 млн. пациенток РМЖ ( в России 65 тыс.) и 650 тыс. умирают от этого заболевания ( в России 21,5 тыс.) (ВОЗ, 2020). За последние десятилетия произошел пересмотр подхода к лечению данной категории больных с использованием новых лекарственных средств, новых методик лучевой терапии. Предложены альтернативные методы хирургического лечения — органосохраняющие операции с определением сторожевых лимфатических узлов (ЛУ), а также различные варианты реконструктивно-пластические операции. Интенсивно изучается эффективность применения комбинации методов — хирургических вмешательств, лучевой, химио-гормональной, таргетной и иммунотерапии. Большинство авторов сходятся во мнении, что оптимальная тактика лечения РМЖ должна быть дифференцированной, при ее выработке на консилиуме в составе хирурга, химиотерапевта, лучевого терапевта следует учитывать стадию заболевания, особенности метастазирования, молекулярно-биологические характеристики опухоли, сопутствующие заболевания. Наличие метастазов опухоли в регионарных ЛУ рассматривается в качестве одного из важнейших прогностических факторов РМЖ, в значительной степени определяющих исход заболевания. Регионарное лимфогенное метастазирование происходит в подмышечные,

подлопаточные, подключичные, парастернальные и надключичные ЛУ. Если подмышечные, подлопаточные, подключичные ЛУ ранее обязательно удалялись в ходе выполнения стандартных операций, а также парастернальные - при медиальных и центральных локализациях опухоли (в ряде клиник), то тактика в отношении надключичных ЛУ до настоящего времени дискутируется в отдельных клиниках. В этой связи диссертационная работа Куприянова Петра Игоревича является актуальным научным исследованием.

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

Представленные в работе теоретические положения, выводы и методические подходы основаны на глубокой и тщательной проработке статистических данных пациентов раком молочной железы.

Четко сформулированы и обоснованы цель и задачи диссертационной работы. Правильное использование существующих методов исследования, в том числе статистического анализа позволили П.И. Куприянову решить поставленные задачи, сформулировать достоверные, обоснованные выводы и практические рекомендации.

Основные результаты исследования опубликованы в 4 статьях в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК и индексируемых в международной базе Scopus.

### **Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Был проведен анализ частоты регрессии заболевания, метастазирования и выживаемости больных с поражением надключичных и парастернальных лимфоузлов в зависимости от варианта лечения у 134 пациентки с диагнозом рак молочной железы, которым было выполнено комбинированное/комплексное лечение, а также проведено динамическое наблюдение за пациентами в течение 5 лет. На репрезентативном

клиническом материале автором разработан алгоритм диагностики и лечения больных с парастернальными и надключичными метастазами рака молочной железы. Выявлено, что у больных раком молочной железы с метастазами в надключичные и парастернальные лимфатические узлы чаще, чем у женщин без поражения этих групп лимфоузлов, выявляют признаки периваскулярной и периневральной инвазии и раковой эмболии ( $p < 0,0001$ ), значимо реже встречается тройной негативный молекулярный тип

По данным автора хирургическое удаление метастатически измененных лимфатических узлов надключичных и парастернальных уступает лучевой терапии в 1Б группе при сравнении 5 летней общей выживаемости, а соответственно исключение хирургического этапа лечения не ухудшает результаты лечения в данной группе.

Научная новизна полностью вытекает из результатов проделанной работы и не вызывает замечаний. Степень достоверности результатов исследования подтверждена проведением ретроспективного когортного нерандомизированного контролируемого клинического исследования, которое позволило получить статистически обоснованную объективную информацию.

#### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Полученные в исследовании данные имеют научно-практическое значение. На основании результатов, полученных в ходе диссертационной работы, автором обоснована необходимость проводить лучевую терапию при поражении надключичных и парастернальных лимфатических узлов.

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационная работа Куприянова П.И. выполнена по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, полностью соответствует паспорту данной специальности.

## **Рекомендации по использованию результатов диссертации**

Полученные в диссертации результаты могут применяться в процессе последипломного образования специалистов в области онкологии и лучевой терапии, а практические рекомендации – использоваться в практическом здравоохранении, в лечебных учреждениях онкологического профиля.

## **Содержание и завершенность диссертации**

Диссертация изложена на 134 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, главы результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 32 таблицами и 10 рисунками. Список литературы содержит 218 источников, из них 83 отечественных и 135 иностранных публикаций.

**Во введении** обосновывается актуальность выбранной темы, приводятся цель и задачи исследования, формулируется научная новизна, практическая значимость, а также положения, выносимые на защиту.

Введение отражает научную новизну, теоретическую и практическую значимость исследования, методы и методологию работы, содержит основные положения, выносимые на защиту, информацию о степени достоверности, апробации и внедрении полученных результатов в клиническую практику, а также дает представление о личном вкладе автора, соответствии работы паспорту научной специальности, публикациях по теме исследования, объеме и структуре диссертации.

*Глава 1.* «Обзор литературы» представляет собой достаточно полный литературный обзор, посвященный анализу исторических аспектов развития лекарственного, хирургического и лучевого лечения больных РМЖ с метастазами в регионарные лимфоузлы. Влияние лучевой терапии на безрецидивную выживаемость. В главе представлены результаты большого количества зарубежных исследований, посвященных изучению отдаленных онкологических результатов лечения больных

РМЖ с регионарными метастазами после комбинированного/комплексного лечения и их качеству жизни. При этом ряд авторов полагают, что с учетом этого - РМЖ с метастазами в надключичные и парастернальные лимфатические узлы без признаков отдаленного метастазирования может рассматриваться как местно-распространенный первично не операбельный (любая TN3M0-III C) и, следовательно, должен подлежать специальному лечению по радикальной программе с проведением лекарственной терапии на первом этапе лечения. Локальное лечение (хирургическое, лучевое) на первом этапе в настоящее время не показано. Ряд исследователей обращают внимание, что для таких больных характерен высокий риск не диагностированных отдаленных метастазов, даже в отсутствие явных признаков их наличия по данным комплексного обследования. Этим пациенткам рекомендуют назначать комплексное системное и местное лечение (химио-, гормоно-, таргетную терапию, хирургическое лечение и лучевую терапию). Также приводятся результаты исследований, направленных на изучение неблагоприятных факторов риска прогрессирования заболевания. Из замечаний: не указаны диссертационные работы по этой тематике из клиник Москвы и Казани. Других замечаний к обзору у оппонента нет.

*Глава 2. Материалы и методы исследования.* В главе дано подробное описание 134 пациентов, включенных в исследование, изложены методы их обследования и лечения. В главе подробно представлена клиническая характеристика каждой когорты больных, методики обследования и лечения.

Для подтверждения достоверности полученных результатов представлена статистическая обработка полученных данных.

Диссертантом детально описаны методики выполнения комбинированного и комплексного лечения. Принципиальных замечаний по данной главе нет.

*Глава 3. Основная часть работы.* В этой главе диссертантом показан анализ частоты регрессии заболевания, метастазирования и выживаемости больных с поражением надключичных и парастернальных лимфоузлов в зависимости от типа лечения. Женщин со степенью G2 в первой группе составило 57 (68,7%), их доля была

выше, чем в группе 2 – 54,9% (28 пациенток), однако статистически значимых различий при этом отмечено не было ( $p=0,118$ ).

Опухоль высокой степени дифференцировки была выявлена в 14 случаях (16,8%) в группе 1, тогда как в группе 2 доля таких пациенток была почти в 2 раза выше – 31,4% (16 женщин), при этом выявленные различия, не имели статистическую значимость

Получено, что общая 5-летняя выживаемость больных раком молочной железы, которым выполнялась надключичная и парастернальная лимфаденэктомия (группа 1А), по сравнению с группой больных, которым проводилась лучевая терапия (группа 1 Б) составила 33,3 против 44,6% ( $p=0,134$ ) и была лучше в группе с ЛТ. Основной вывод, сделанный автором по итогам работы свидетельствует, что оба метода лечения метастазов в надключичных или парастернальных лимфатических узлах у больных раком молочной железы - лимфаденэктомия или лучевая терапия имеют право быть, но при этом при лучевой терапии имеются преимущества в отношении функциональных результатов и качества жизни пациенток с диагнозом РМЖ. Требуется объяснить, почему 43 больных из первой группы и 21 больная из второй группы не получали на первом этапе лечения лекарственную терапию, которая им показана из-за распространенности опухолевого процесса.

В *заключении* диссертационной работы обобщены результаты исследования. Выводы и практические рекомендации логично следуют из результатов проведенного исследования, а также полностью соответствуют поставленным задачам.

Диссертационная работа написана П.И. Куприяновым самостоятельно. Выдвигаемые на защиту научные положения свидетельствуют о личном вкладе диссертанта в область исследования. Автореферат диссертации кратко, но достаточно полно освещает все полученные автором результаты. Замечаний к диссертационной работе нет.

### **Заключение отражает суть выполненной работы.**

Семь выводов вытекают из полученных результатов и соответствуют поставленным задачам.

Четыре практические рекомендации соответствуют полученным в работе результатам.

### **Оценка содержания и оформлении диссертации**

Название работы было бы более корректным, если убрать слово «изолированным». Желательно было привести более свежие статистические данные по заболеваемости и смертности РМЖ. Имеет место ряд опечаток.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению работы нет.

Работа открывает целый пласт перспективных научных исследований по отказу от подмышечной лимфаденэктомии у больных РМЖ в пользу лучевой терапии в ряде случаев при pN+.

### **Заключение**

Диссертационная работа Куприянова Петра Игоревича «Рак молочной железы с изолированным поражением надключичных и парастернальных лимфатических узлов», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, вносящий существенный вклад в решение научной задачи, имеющей важное значение для онкологии, что соответствует критериям п.16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. №0692/Р, предъявляемым к кандидатским

диссертациям, а её автор, Куприянов П.И., достоин присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Официальный оппонент:  
заведующий кафедрой онкологии ФДПО  
ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»  
Минздрава России  
доктор медицинских наук  
(3.1.6. Онкология, лучевая терапия),  
профессор

 Хайленко В.А.

Подпись д.м.н., профессора Хайленко В.А.  
заверяю:

Ученый секретарь  
ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России  
кандидат медицинских наук, доцент

 Демина О.М.

19 мая 2023 года



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1  
Тел.: (495) 434-14-22 e-mail: [rsmu@rsmu.ru](mailto:rsmu@rsmu.ru)