

ОТЗЫВ

официального оппонента – доктора медицинских наук, Ходорович Ольги Сергеевны на диссертационную работу Петровского Александра Валерьевича на тему: «Стратегия хирургического лечения местно-распространенного рака молочной железы после неoadьювантной лекарственной терапии», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Актуальность темы выполненной работы

Рак молочной железы (РМЖ) является самой частой онкологической патологией среди женского населения не только в России, но и в мире. В 2019 году в России было зарегистрировано почти 75 тыс. новых случаев РМЖ.

Возможности современного скрининга позволяют выявлять РМЖ на ранних стадиях и, тем самым, способствовать увеличению числа органосохраняющих операций (ОСО), однако, по-прежнему остается группа женщин, у которых рак молочной железы выявляется на более распространенных стадиях, лечение которых начинается с лекарственного этапа. Проведение неoadьювантного лекарственного лечения приводит, как правило, к более агрессивному хирургическому лечению. Зачастую делая ставку на увеличение продолжительности жизни, не берется во внимание качество жизни пациенток, прошедших противоопухолевое лечение, включая агрессивное хирургическое вмешательство. Несомненно, появление новых знаний об эффективности органосохраняющих и функционально-щадящих хирургических вмешательств при местно-распространенном РМЖ, ведет к расширению показаний для их выполнения.

Радикальность хирургического лечения при ОСО возможна при достижении «чистых» краев резекции. Областью споров и дискуссий среди специалистов по лечению РМЖ, является определение минимально

допустимого края резекции при выполнении ОСО, а также необходимость срочного (интраоперационного) гистологического исследования краев резекции. На сегодняшний день в доступной литературе нет единого стандартного подхода к патоморфологической оценке хирургических краев резекции при РМЖ.

Несмотря на развитие методов определения маркировки краев резекций при ОСО, нет единого стандарта, который бы обладал высокой точностью и специфичностью, и мог использоваться в большинстве клиник.

Решению этих важных задач, имеющей как научно-практическое, так и социальное значение, посвящена несомненно актуальная работа Петровского А.В.

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических 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.

Целью работы Петровского А.В. явилось улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения пациенток с местно-распространенным РМЖ. Для достижения поставленной цели сформулированы 11 задач, которые направлены на решение актуальных проблем современной онкомамологии. В результате работы сформулированы 13 выводов, которые логично вытекают из поставленных задач, и шесть практических рекомендаций. Научные положения основываются на проанализированных данных мировой литературы и собственном опыте.

Автором проведен глубокий анализ литературных данных с использованием источников последних лет, рассмотрен международный и

русский опыт лечения местно-распространенных форм рака молочной железы, возможностей выполнения ОСО при данных формах рака, возможности различных методик оценки чистоты краев, а также оценке качества жизни пациенток после противоопухолевого лечения.

Исследование выполнено с соблюдением принципов доказательной медицины. В ходе реализации дизайна работы проведен ретроспективный и проспективный анализ результатов лечения пациенток с различными стадиями РМЖ, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» в период с 2000 по 2020 гг.

В диссертации проведена качественная проработка клинимо-морфологических данных 1129 пациенток с местно-распространенными формами РМЖ.

В работе использованы современные клинические, инструментальные, патоморфологические методы исследования, методы социологической оценки качества жизни, при обработке данных применялись адекватные методы статистического анализа.

Основные положения диссертации базируются на достаточном клиническом материале, длительным периодом наблюдения за больными, углубленным анализом исходов лечения, применением современных методов исследования и статистической обработки данных, что делают полученные результаты достоверными.

Все вышеизложенное свидетельствует об обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Диссертационная работа выполнена на основе ретроспективного и проспективного анализа результатов комплексного лечения 1129 пациенток с местно-распространенными формами рака молочной железы.

На большом клиническом материале у пациенток с местнораспространенными и неоперабельными формами РМЖ при современной эффективности неоадьювантного лекарственного лечения доказана возможность конверсии в хирургический этап лечения. Продемонстрировано достоверное улучшение результатов лечения при возможности выбора хирургической тактики по сравнению с консервативным химиолучевым лечением. Доказана безопасность выполнения органосохраняющего хирургического лечения при условиях эффективности лекарственного неоадьювантного лечения, что также привело к повышению качества жизни данных пациенток.

На столь обширном клиническом материале проведена оценка влияния сроков выполнения хирургического лечения на вероятность полной патоморфологической регрессии опухоли, а также отдаленные результаты лечения пациенток, с точки зрения выживаемости без прогрессирования, общей выживаемости, а также риска локо-регионарного прогрессирования опухолевого процесса. Продемонстрировано, что увеличение интервала более 6 недель между окончанием неоадьювантной химиотерапии и хирургическим лечением достоверно снижает вероятность достижения полного патоморфологического ответа.

Проведен анализ факторов, влияющих на общую, безрецидивную выживаемость.

Разработанный метод определения площади отека кожи молочной железы, имеют огромное практическое и теоретическое значение, поскольку на их основании продемонстрирована наиболее эффективная последовательность комплексного лечения больных местнораспространенным раком молочной железы, показавшая улучшение отдаленных результатов на основе анализа трёх исследуемых групп.

В рамках валидационного исследования продемонстрирована высокая конкордантность морфологического заключения о состоянии подмышечных лимфатических узлов между аксиллярной лимфаденэктомией и биопсией

сторожевых лимфатических узлов, что создает предпосылки для проведения последующих исследований в данной области. Впервые в России обосновано выполнение биопсии сторожевых лимфатических узлов при местнораспространенном раке молочной железы.

Определены оптимальные критерии и необходимость выполнения срочного патоморфологического исследования краев резекции.

Научная новизна полностью вытекает из результатов проделанной работы и не вызывает замечаний.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Неоспоримым научным достоинством работы является тот факт, что автор на основании анализа клинического материала статистически доказал онкологическую безопасность и возможность выполнения органосохраняющего хирургического лечения у пациенток с местнораспространенными формами рака молочной железы, не влияя на показатели общей и безрецидивной выживаемости и повышая показатели качество жизни.

При «условно-резектабельных» опухолях молочной железы (сохранения локального отека и/или над-подключичной лимфаденопатии), проведение операции позволяет достичь лучших результатов по сравнению с консервативными вариантами лечения.

Убедительно доказано, что увеличение интервала более 42 дней между окончанием неoadъювантной химиотерапии и проведением хирургического этапа лечения достоверно ухудшает показатели выживаемости.

Проведено валидационное исследование возможности биопсии сторожевых лимфатических узлов при РМЖ стадии cT4N0M0.

В настоящее время результаты диссертационной работы внесены в клинические рекомендации профессиональных сообществ по диагностике и лечению рака молочной железы.

Таким образом, диссертационная работа Петровского А.В. имеет не только важное научное, но и практическое значение, направленное на решение практических задач клинической онкологии.

Оценка содержания диссертации и ее завершенности

Диссертация Петровского А.В. построена по классическому принципу, изложена на 364 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы, 6 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов.

Работа иллюстрирована 83 таблицами и 75 рисунками. Список литературы содержит 170 источника, из них 25 отечественных и 145 иностранных публикаций.

Работа написана в традиционном стиле, каждая глава собственных результатов наполнена большим количеством графиков и таблиц, необходимых для наилучшего отображения проведенного исследования и глубокого статистического анализа, а четкость изложения материала позволяет даже неподготовленному читателю убедиться в достоверности полученных результатов.

Содержание работы

Во введении автор обосновывает актуальность представленной работы, формулирует цели и задачи исследования, представляет научную новизну и практическую значимость полученных результатов.

Глава Обзор литературы. Автор достаточно подробно описывает эволюцию хирургического лечения рака молочной железы от мастэктомии по Холстеду до современных органосохраняющих операций, современные

возможности химиотерапии. Проанализировано 175 основополагающих публикаций по теме исследования, при этом уже в этой главе автор критически сравнивает между собой иногда противоречивые результаты различных исследований, демонстрируя нерешенные проблемы, что и явилось поводом для написания данной диссертационной работы.

Обзор написан хорошим литературным языком, состоит из подразделов. Каждый раздел построен логично и последовательно.

Глава Материалы и методы исследования. Материалом исследования послужила медицинская документация 1129 пациентов с местно-распространенным раком молочной железы, проходивших лечение в НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Представлены данные общеклинических, морфологических и инструментальных методов исследования. В таблицах в полном объеме продемонстрированы возрастные характеристики, распределение по стадиям, подтипам опухоли и вариантам проведенного лечения. В главе автором описываются методы статистики, способы обработки данных, соответствующие объему исследования.

Несколько озадачил подход к описанию данной главы. В каждом подразделе главы описывается дизайн и подзадачи каждой последующей главы результатов с повторением новизны каждого раздела. Новизна исследования ранее указана в соответствующем разделе работы. С одной стороны это упрощает понимание структуры работы, с другой несколько ее утяжеляет. В данной главе отдельно не прописаны методы обследований, техники операций, методы морфологической оценки, схемы химиотерапии и др. Данные методы в той или иной степени представлены в результатах работы. В подразделе 2.4. «Роль срочной патоморфологической диагностики

в выполнении органосохраняющих вмешательств при раке молочной железы» есть упоминание, что допускалось участие пациенток с первично-операбельным РМЖ, что противоречит дизайну и критериям включения в исследование. Также в этом подразделе упоминается проведение одномоментной реконструкцией экспандером, что в последующем в результатах не получает отражения.

Третья глава посвящена возможности выполнения хирургического вмешательства у больных местно-распространенным РМЖ после проведенной неoadьювантной лекарственной терапии. Проведены однофакторный и многофакторный анализы влияния различных факторов на показатели безрецидивной и общей выживаемости. Продемонстрировано улучшение результатов лечения не только в группе резектабельных, но и условно-резектабельных опухолей при выполнении хирургического этапа непосредственно после лекарственной терапии в сравнении с лучевой терапией. Особый интерес представляет таблица 3 раздела 3.2., где показаны характеристики пациентов с разделением на подгруппы нерезектабельный, условно-резектабельный и резектабельный. В группах условно-резектабельных и нерезектабельных большая доля приходится на пациентов с люминальными подтипами, в частности подтипа В.

Раздел 3.3 третьей главы посвящен сравнению отдаленных результатов. В данный анализ были включены все пациентки. В данном разделе значимость представляет анализ выживаемости в зависимости от принадлежности к группам резектабельный, условно-резектабельный и нерезектабельный, что отражено на рис. 9.

Следует отметить, что выделения варианта хирургического лечения (мастэктомия или ОСО), как фактора влияющего на результаты выживаемости требует дальнейшего анализа. Анализировались подгруппы 1) пациентки, достигшие резектабельного или условно-резектабельного состояния, которым выполнена мастэктомия 695+122. 2) пациентки,

достигшие резектабельного состояние, которым выполнена ОСО 179, 3) пациентки, не достигшие резектабельного состояние, которым была выполнена мастэктомия после проведения лучевой терапии, 4) пациентки, которым была выполнена системная лучевая терапия и лучевая терапия. В разделе не отражена сопоставимость анализируемых подгрупп. Данные представлены на рисунке 16 - анализ выживаемости в зависимости от вида хирургической операции. Формально в эти данные заложены и суррогатный подтип, и стадия заболевания, и клинический ответ на химиотерапию, который позволил выполнить хирургическое вмешательство. Также в разделе 3.5 отмечено, что риски локо-регионарных рецидивов заболевания были ниже в группе ОСО, чем с референсной группе мастэктомий. Мастэктомий выполнено 867 (это и резектабельные 695, условно-резектабельные 122, нерезектабельные 50), а СОС 179 (только резектабельные), естественно в группе мастэктомий, если оценивать только один фактор хирургическое вмешательство, мы получим увеличение процента локо-регионарного рецидива. Эти данные подтвердил многофакторный анализ.

Четвертая глава является логическим продолжением предыдущей, в ней анализируется возможность выполнения органосохраняющего лечения при местно-распространенном РМЖ. В данной главе анализируются подгруппа резектабельного рака после неоадьювантного лечения (695 мастэктомий и 179 ОСО). С учетом разницы в абсолютном числе подгрупп, для более точной оценки проведено исследование с использованием метода «псевдорандомизации» (propensity score analysis), который позволил уверенно доказать не только безопасность, но и предпочтительность такого подхода в сравнении с мастэктомией при правильном выборе показаний к данному виду хирургического лечения. Это нужно подчеркнуть, так как для выполнения органосохраняющего лечения требуется наличие определенных условий. И как будет позже продемонстрировано в главе 7, выполнение

резекций молочной железы позволяет также улучшить качество жизни пациенток.

Пятая глава настоящей работы посвящена анализу влияния сроков выполнения хирургического лечения после окончания неoadъювантной химиотерапии. Автор убедительно доказывает, что увеличение срока ожидания операции более 42 дней ассоциировано с ухудшением безрецидивной выживаемости пациентов (ОР 2,004; $p < 0,001$). Проведенный многофакторный анализ с поправкой на возраст пациенток, размеры опухоли и степень её злокачественности, стадию опухолевого процесса, подтип опухоли и факт достижения полного лечебного патоморфоза подтвердил данную закономерность. Автор рассмотрел в данной главе частоту послеоперационных осложнений. Были проанализированы 3 временных периода между завершением химиотерапии и выполнением хирургического лечения и было установлено, что риски осложнений были максимальными у тех пациенток, которые были прооперированы в короткие сроки, до 21 дня с момента завершения противоопухолевой химиотерапии. Однако, автором не были выявлены различия в выживаемости между временными периодами 0-21 и 22-42 днями до выполнения хирургического лечения. Данная часть работы очень важна для реальной клинической практики, поскольку исследований на тему интервала между окончанием неoadъювантной химиотерапии и операцией в мировой литературе немного, а данные противоречивы. В России – это первое исследование с такой глубокой статистической проработкой.

Глава шесть посвящена еще одному спорному вопросу – срочному интраоперационному гистологическому исследованию и биопсии сигнальных лимфатических узлов у группы местно-распространенного РМЖ стадии T4b. Подходы к необходимости и технике проведения данного исследования отличаются в различных клиниках, единые стандарты отсутствуют. Срочное патоморфологическое исследование выполнялось 106 (59,2%) пациенткам из

группы органосохраняющих операций, однако автор не выявил достоверного влияния его выполнения на частоту возникновения локорегионарных рецидивов РМЖ. По результатам проведенного автором многофакторного анализа было выявлено, что выполнение срочного патоморфологического исследования обладает независимым влиянием на длительность выполнения хирургического вмешательства при РМЖ. Автор делает заключение, что в большинстве случаев от выполнения интраоперационного гистологического исследования можно отказаться, особенно при достижении полного клинического ответа на проведенную неoadъювантную лекарственную терапию. Я бы пока с осторожностью стала транслировать это заключение. Автором не представлены данные о частоте ложно-положительных и ложно-отрицательных результатах срочного патоморфологического исследования исследуемых групп, которые косвенно говорят о работе службы патоморфологии и хирургических техниках отделения, а также точности предоперационной разметки. Число нерадикальных резекций составило 29, что потребовало повторной госпитализации для ререзекции/мастэктомии в 20 случаях или проведении радикальной программы лучевой терапии в 9 случаях. Сравнивая показатели 3х летней локо-регионарной выживаемости в группах R1 (29) и R0 (150) автор сам указывает, в целом можно отметить низкую частоту возникновения локо-регионарных рецидивов, однако в силу небольшого числа пациенток и событий, сделать определенные выводы не представляется возможным. Выполнение срочного гистологического/цитологического исследования увеличивает время операции, но этот фактор различен в разных учреждениях. Многие хирурги, дожидаясь результатов срочного интраоперационного исследования, выполняют другие этапы операции, не теряя время на ожидание. Уменьшение времени операции или госпитализации для повторной операции - вопросы которые требуют оценки как финансово-экономической составляющей, так и этической. Предложение отказаться от срочного интраоперационного гистологического или цитологического исследования

требует более детальное изучение данного вопроса на более больших группах пациенток.

Автором проанализированы результаты биопсии сигнальных лимфатических узлов у группы местно-распространенного РМЖ стадии T4b после неoadьюватного лекарственного лечения. Методика показала высокую чувствительность и специфичность. Несомненно, в настоящее время назрел вопрос о расширении возможностей использования биопсии сигнальных лимфатических узлов, в том числе при лечении местно-распространенного РМЖ. Применение данной методики требует проведение валидации на более обширной группе пациенток, в последующем включение данной методики в клинические рекомендации лечения рака молочной железы требуют

Современные возможности лечения рака молочной железы, даже при распространенных стадиях, позволяет большому числу пациенток рассчитывать на радикальное лечение с высоким уровнем выздоровления. В связи с этим, качество жизни больных после проведенного лечения занимает важное значение как в научных исследованиях, так и в ожиданиях пациентов. Глава 7 посвящена анализу качества жизни пациенток, включенных в диссертационную работу. При помощи двух наиболее часто используемых и валидированных шкал, разработанных европейской исследовательской группой (EORTC), автор проводит оценку различных аспектов жизни пациенток, от физических показателей до психологического комфорта больной. При сравнении качества жизни пациенток в различных группах исследования были отмечены статистически достоверные различия между пациентками, которым была выполнена радикальная мастэктомия и органосохраняющее лечение. Восприятие пациентками собственного тела, оценка выраженности симптомов со стороны молочной железы, выраженность симптомов со стороны верхней конечности значительно различались в обеих группах. Важно отметить, что широко вошедшие в последние год в практику реконструктивно-пластические операции позволяют улучшать качество жизни в сравнении с мастэктомией и по

некоторым шкалам нивелировать разницу с органосохраняющими вмешательствами. Доводы автора подтверждаются статистическими расчетами.

Если при локализованном раке молочной железы разметка опухоли перед неoadьювантной лекарственной терапией в последние годы стала рутинной, то для местно-распространенного рака, когда для большинства хирургов мастэктомия все еще остается операцией выбора, проводится далеко не во всех клиниках. В главе 8 автор рассматривает необходимость выполнения разметки первичной опухоли до начала проведения неoadьювантной полихимиотерапии. Было показано, что факт выполнения предварительной «разметки» первичной опухоли или регионарных лимфатических узлов не оказывал достоверного влияния на локо-регионарную безрецидивную выживаемость при местно-распространенном раке. Однако, автор с помощью проведенного однофакторного линейного регрессионного анализа доказал, что наличие установленной метки оказалось единственным фактором, оказывающим достоверное влияние на объем резецируемой ткани, что в свою очередь благотворно сказывалось на прогнозе. А выполнение предварительной «разметки» первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов позволило сократить объем оперативного вмешательства на молочной железе и регионарных лимфатических коллекторах без снижения онкологического радикализма.

Заключение отражает основные результаты работы автора. В данной главе обобщены и кратко сформулированы основные тенденции и выводы диссертационного исследования.

Выводы логически вытекают из поставленных задач исследования. Практические рекомендации четко сформулированы и представляются клинически значимыми для использования в повседневной клинической деятельности. Резюмируя, можно заключить, что представленная диссертация является завершенным научным трудом.

Оценка содержания и оформлении диссертации

Диссертация хорошо оформлена и иллюстрирована, изложена доступным языком. Принципиальных замечаний в отношении содержания и оформления представленной диссертационной работы нет.

Заключение

Диссертация Петровского Александра Валерьевича «Стратегия хирургического лечения местно-распространенного рака молочной железы после неoadьювантной лекарственной терапии», представленную на соискание степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, является законченным, научно-квалификационным трудом, в котором 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 06.06.2022г.,

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 клиникой комплексных
методов диагностики и лечения заболеваний молочных желез
ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России
доктор медицинских наук
(3.1.6. Онкология, лучевая терапия)

*Согласен на сбор, обработку, хранение
и передачу моих персональных данных*


О.С. Ходорович

Подпись д.м.н. Ходорович О. С. «заверяю»

Ученый секретарь
ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор




З. С. Цаллагова

117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86
+7 (499) 120-65-10
mailbox@rncrr.ru
<https://www.rncrr.ru>

16 июня 2023 года