



МИНИСТЕРСТВО ОБОРОНЫ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(МИНОБОРОНЫ РОССИИ)

ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ

г. Санкт-Петербург,
ул. Академика Лебедева, 6, 194044

« 1 » 09 2014 г. № 410/20-2
На № _____

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель начальника
Военно-медицинской академии
имени С.М. Кирова
по учебной и научной работе
доктор медицинских наук, профессор

Б. Котив

« 1 »



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертационной работы Гринева Ивана Александровича на тему «Интраоперационная лучевая терапия у больных раком молочной железы после неoadъювантного лекарственного лечения», представленной к официальной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Актуальность темы выполненной работы и ее связь с соответствующими отраслями науки и практической онкологии

Диссертация Гринева Ивана Александровича посвящена исследованию эффективности проведения системного неoadъювантного лекарственного лечения с учетом результатов биопсии сигнальных лимфатических узлов (БСЛУ), местной интраоперационной лучевой терапии при выполнении органосохраняющих операций (ОСО) у пациенток различного возраста и с различными молекулярными подтипами рака молочной железы (РМЖ).

В России с 1985 г. РМЖ вышел на первое место в структуре злокачественных новообразований, а показатель прироста смертности в пять раз выше общего показателя прироста смертности от онкологических заболеваний. Интерес к органосохраняющим операциям обусловлен тем, что в настоящее время примерно в 68% случаев РМЖ диагностируется на I-II стадии

заболевания. Это позволяет в большинстве случаев избежать радикальной мастэктомии и выполнять ОСО, что улучшает качество жизни пациенток. Одновременно становится актуальной проблема уменьшения частоты местных рецидивов, возникающих в ложе удаленной опухоли.

У больных с РМЖ на ранних стадиях при определении прогноза заболевания и выборе тактики лечения крайне важна БСЛУ. При этом сроки выполнения биопсии являются неопределенными.

Результаты многочисленных исследований, в которых изучалась данная подгруппа заболеваний, свидетельствуют о неопределенных критериях возможности выполнения ОСО, частых местных рецидивах, сложностях дооперационной диагностики метастатического поражения регионарных лимфоузлов и определения показаний к неоадьювантной лекарственной терапии.

На сегодняшний день предложено большое количество прогностических факторов и лечебных методик, помогающих специалистам в разработке алгоритмов лечения при ранних стадиях РМЖ, но говорить о конкретных успехах пока рано.

Основным направлением научного поиска остается разработка дооперационной диагностики распространенности онкологического заболевания и необходимости проведения неоадьювантного лекарственного лечения при начальных стадиях заболевания.

Остаются дискуссионными вопросы профилактики местных рецидивов при выборе ОСО как способа хирургического лечения РМЖ, улучшающего качество жизни пациенток.

До конца не выяснены отдаленные результаты лечения при выполнении ОСО в сочетании с местной лучевой и системной лекарственной терапией.

В связи с этим диссертационное исследование И. А. Гринева, касающиеся изучения применения мультимодального подхода, включающего в себя последовательное исследование БСЛУ, неоадьювантной лекарственной

терапии и ОСО с интраоперационной лучевой терапией, является актуальными и практически значимыми.

Для решения основных задач исследования проанализирована информация о результатах лечения 101 пациентки, получавших стационарное и амбулаторное лечение с 2014 по 2016 годы в Санкт-Петербургском ГБУЗ ГКОД.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором разработан и внедрен в клиническую практику новый оптимизированный подход к лечению больных РМЖ cT2N0M0 с учётом клинических и морфологических особенностей опухоли, доказана важность и необходимость БСЛУ для индивидуального выбора лечения.

При анализе и изучении непосредственных и отдалённых результатов лечения 51 пациентки основной группы, к которым применялся предложенный автором подход, убедительно доказано улучшение качества жизни и достойный косметический результат ОСО по сравнению с контрольной группой (n=50), в которой выполнялись радикальные мастэктомии.

Доказано, что использование интраоперационной лучевой терапии безопасно и обеспечивает уверенный местный контроль заболевания.

Предложенный комплексный подход сопоставим по показателям безрецидивной и общей выживаемости с таковыми в группе пациенток, перенесших радикальную мастэктомию.

В результате проведенного исследования разработаны и внедрены в практическую деятельность СПбГБУЗ ГКОД рекомендации по применению современного мультимодального подхода, включающего последовательное использование БСЛУ, неoadьювантной лекарственной терапии, ОСО с интраоперационной лучевой терапии в лечении пациенток с ранними стадиями РМЖ.

Таким образом, научная новизна исследования определяется, прежде всего, доказательным обоснованием обязательного проведения БСЛУ до назначения неоадьювантной лекарственной терапии и необходимостью проведения интраоперационной лучевой терапии при выполнении ОСО у пациенток с РМЖ cT2N0M0, а также доказательством сопоставимости безрецидивной и общей выживаемости по сравнению с контрольной группой пациенток при явном улучшении качества жизни, превосходном и хорошем косметическом результате в основной группе.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов

Основные положения и выводы диссертации доложены на региональных и всероссийских, в том числе с международным участием научно-практических конференциях. По материалам диссертации опубликовано 6 научных работ, из них 3 – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, где в полной мере отражены материалы диссертации, новые научные положения и практические рекомендации. Достаточное количество опубликованных работ по теме диссертации, обсуждения на научных форумах доказывают обоснованность положений и полученных выводов.

Значимость научно-исследовательского труда И. А. Гринева имеет как теоретическую, так и практическую направленность и ценность.

Доказана возможность выполнения ОСО с интраоперационной лучевой терапией у пациенток с РМЖ cT2N0M0 после выполнения биопсии сигнального лимфоузла для определения показаний к неоадьювантной терапии. При этом тактика лечения определяется с учетом возраста, молекулярного подтипа опухоли и ответа на предоперационную терапию.

Проведение лучевой терапии во время операции не приводит к увеличению частоты ранних послеоперационных осложнений, а токсичность III степени встречается в единичных (до 2,6%) случаях.

Проведенное автором сравнение безрецидивной и общей выживаемости в группах пациенток, которым выполнялись радикальные мастэктомии и которые перенесли ОСО с интраоперационной лучевой терапией, показало отсутствие достоверных различий. При этом качество жизни и косметические результаты в группе больных, перенесших ОСО с интраоперационной лучевой терапией, явно выше, что подтверждено статистически.

Выводы, практические рекомендации и положения, выносимые на защиту, полностью обоснованы материалами проведенного исследования и адекватно отражают содержание работы, подчеркивая новизну и значимость полученных результатов. Диссертация написана хорошим литературным языком, наглядно иллюстрирована 14 таблицами и 16 рисунками.

Исследование выполнено на современном уровне и несомненно представляет ценность с клинической точки зрения. Диссертационная работа И. А. Гринева ориентирована на использование и широкое внедрение в практическое здравоохранение. Установленный факт необходимости первоочередной и обязательной БСЛУ у пациенток с РМЖ cT2N0M0, с проведением последующей неoadъювантной лекарственной терапией и ОСО с интраоперационной лучевой терапией, подчеркивает практическую ценность работы.

Таким образом, полученные автором результаты перспективны и являются основой для проведения дальнейших научных исследований. Предложенный как алгоритм обследования и лечения, мультимодальный подход может позволить улучшить исходы лечения больных с РМЖ cT2N0M0с.

Структура и содержание работы

Работа выполнена в традиционном стиле, материал изложен на 112 страницах машинописного текста, иллюстрирован 14 таблицами и 16 рисунками. Диссертация состоит из введения, обзора литературы (глава 1), описания методов исследования и характеристики клинического материала

(глава 2), результатов собственных исследований (глава 3), обсуждения полученных результатов (глава 4), выводов, практических рекомендаций и списка литературы. В списке литературы представлено 135 источников: 18 отечественных и 117 иностранных.

Во введении диссертант обосновывает актуальность проблемы лечения больных с РМЖ сT2N0M0, возможность выполнения у них ОСО, обозначает основные изучаемые вопросы. Цель работы сформулирована ясно, задачи всесторонне раскрывают цель и обозначают все основные направления исследования. Положения, выносимые на защиту, отражают суть исследований. Введение написано ясно, четко и конкретно.

Обзор литературы основан на анализе источников, посвященных современному взгляду на особенности хирургическое лечения рака молочной железы у пациенток с ранними стадиями заболевания, место ОСО в таком лечении, неоадьювантную терапию и важность выполнения БСЛУ у этой категории больных. Также рассматривается качество жизни пациенток после оперативного лечения рака молочной железы в зависимости от объема операции. Этот раздел исследования наглядно показывает, что автором достаточно и в полном объеме рассмотрена изучаемая проблема. Глава написана традиционно и существенных возражений к ней не имеется.

Во второй главе подробно изучена клиническая характеристика больных, получавших различные виды лечения, методы обследования и статистический анализ групп больных. Диссертация основана на изучении результатов лечения 101 больной, разделенных на основную (51 человек) и контрольную (50 человек) группы. В первую группу вошли пациентки, получавшие лечение по предложенной автором мультимодальной схеме, во вторую группу – 50 пациенток, которым выполнена мастэктомия. Разделы данной главы проработаны тщательно, что способствует восприятию материала, преемственности в изложении результатов исследований в последующих главах. Объем проведенных исследований представляется достаточным, статистически достоверным, репрезентативным.

В третьей главе проведена оценка эффективности мультимодального подхода к лечению пациенток с раком молочной железы cT2N0M0 с подробным анализом результатов, полученных при БСЛУ, хирургического лечения с интраоперационной лучевой терапией. Также проанализированы поздняя токсичность и косметические результаты радиохирургии. Проведена оценка качества жизни пациенток и отдаленные результаты применения мультимодального подхода в лечении рака молочной железы cT2N0M0. Анализ результатов лечения в рассматриваемых группах больных проводился на основе шкалы LENT-SOMA, а также опросников EORTC QLQ-C30, QLQ-BR23, EQ-5D-5L, что определяет их показательность и достоверность. Приведены показательные клинические примеры.

В четвертой главе обсуждены полученные результаты исследования. Автор убедительно показал необходимость БСЛУ, результаты которой влияли на тактику дальнейшего лечения, а также явное преимущество ОСО в сочетании с интраоперационной лучевой терапией перед мастэктомией.

Доказана возможность отказа от подмышечной лимфаденэктомии даже при наличии микрометастазов в 1 или двух сигнальных лимфоузлах. Успешный подбор варианта, режима и длительности неoadъювантной терапии позволил добиться выраженного уменьшения размеров первичной опухоли. При этом эндокринотерапия сразу проводилась ингибиторами ароматазы, которые гораздо эффективней тамоксифена.

Оценка качества жизни у пациенток, перенесших ОСО, показала, что улучшение показателей связано не только с успешным снижением объема операции, но и сохранением подмышечно-подключичного коллектора у большинства (76,5%) пациенток.

Достигнутые превосходные и хорошие эстетические результаты ОСО с применением интраоперационной лучевой терапии обеспечивают лучшее восприятие образа тела, самоидентификацию, чувство собственного достоинства, привлекательностью и социальными отношениями. При этом

возраст пациентки не является показателем ограничения при выполнении ОСО.

Основные положения диссертации хорошо аргументированы. Выводы соответствуют цели и задачам исследования, логически вытекают из анализа полученных данных. Практические рекомендации не вызывают сомнений и подтверждают высокую практическую ценность настоящей научной работы. Указатель литературы составлен в соответствии с существующими правилами. В целом работа написана грамотно, достаточно иллюстрирована рисунками и таблицами. Автором выполнен большой объем работы, которую, безусловно, можно считать завершённой. Автореферат и 6 научных работ, 3 из которых опубликованы в журналах, реферируемых ВАК, в достаточной мере отражают основное содержание диссертации. Оценка подхода диссертанта к решению поставленной задачи, уровень и глубина ее решения дает основание квалифицировать исполнителя как зрелого научного работника, умеющего ставить проблемные вопросы и грамотно оценивать результаты исследования. Всё перечисленное позволяет сделать вывод о доказательности и обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.

Автором в ходе проведенного клинического исследования были получены новые данные о необходимости выполнения БСЛУ до назначения неoadьювантной лекарственной терапии, показана важность выполнения ОСО в сочетании с интраоперационной лучевой терапией. Такой мультимодальный подход позволил пациенткам с раком молочной железы cT2N0M0 выполнять щадящие, косметически выгодные операции, что в конечном итоге существенно улучшило их качество жизни по сравнению с пациентками, перенесшими мастэктомию. При этом показатели безрецидивной и общей выживаемости между сравниваемыми группами сопоставимы.

На основании результатов проведенного клинического исследования разработан и внедрен в клиническую практику новый мультимодальный подход к лечению больных с раком молочной железы cT2N0M0. Предлагаемый комплексный подход позволил существенно улучшить качество жизни без риска развития местного рецидива.

Практическое использование результатов и выводов диссертационного исследования несомненно способствует улучшению результатов лечения больных с раком молочной железы. Результаты БСЛУ способствуют выработке оптимального алгоритма лечения. Итоги диссертационного исследования целесообразно внедрить в практику онкологических стационаров с целью улучшения результатов лечения больных с раком молочной железы cT2N0M0, а также использовать в учебном процессе при подготовке аспирантов и врачей, обучающихся на последипломном этапе.

Замечания к работе.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет.

Заключение.

Диссертация Гринева Ивана Александровича «Интраоперационная лучевая терапия у больных раком молочной железы после неоадьювантного лекарственного лечения», представляемой к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология, является самостоятельным законченным квалификационным научным исследованием, выполненным под руководством доктора медицинских наук А.Г. Манихаса на высоком методическом уровне, в котором осуществлено решение актуальной научной задачи – улучшение результатов лечения больных с раком молочной железы cT2N0M0.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением

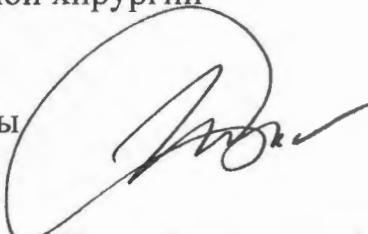
Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842(в ред. от 21.04.16 №335), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а ее автор достоин присуждения искомой степени по специальности 14.01.12 – онкология.

Диссертация и отзыв обсуждены и одобрены на кафедральном заседании кафедры госпитальной хирургии Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, протокол № __1__ от «__28__» августа 2017 года.

Начальник кафедры госпитальной хирургии

доктор медицинских наук

полковник медицинской службы



И. Дзидзава

Почтовый адрес: 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д.6

ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова» МО РФ

Тел. +7 812 292-32-06

E-mail: kotivbn@mail.ru

Подпись полковника медицинской службы Дзидзавы И.И. заверяю.

Начальник отдела кадров

ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова» МО РФ

полковник медицинской службы



Д. Гусев