

УТВЕРЖДАЮ

Директор
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России



А.М. Беляев

« 12 »

20 23 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Диссертация «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» выполнена в научном отделении опухолей молочной железы федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Соискатель в 2017 г. окончила федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации по специальности «Лечебное дело».

В 2017-2019 гг. проходила обучение в клинической ординатуре по специальности «пластическая хирургия» в федеральном государственном бюджетном военном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации. С 2020 по 2022 гг. проходила обучение в клинической ординатуре по онкологии в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

С 2021 года проходит обучение в аспирантуре федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский

исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по направлению подготовки 31.06.01 Клиническая медицина, направленность программы 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.1.25. Лучевая диагностика.

Справка №583 о сдаче кандидатских экзаменов выдана 01.11.2022 г. федеральным государственным бюджетным учреждением «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

- Криворотько Пётр Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий хирургическим отделением опухолей молочной железы, заведующий отделением онкологии и реконструктивно-пластической хирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;
- Бусько Екатерина Александровна, доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник научного отделения диагностической и интервенционной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

По итогам обсуждения диссертации «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», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.1.25. Лучевая диагностика, принято следующее заключение: диссертация является самостоятельно выполненной законченной научно-квалификационной работой, посвященной де-эскалации хирургического этапа 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.

Актуальность исследования

За последние десятилетия лечение рака молочной железы значительно эволюционировало в сторону менее агрессивных локальных методов воздействия и более индивидуализированных схем системного лечения. Огромный вклад в эволюции хирургического лечения молочной железы внесли клинические испытания под руководством National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) и Milan Groups, определившие роль органосохраняющей хирургии (Fisher et al., 2002a; Veronesi et al., 2002a).

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. Изначально, неоадьювантная системная терапия (НСТ) применялась при местно-распространенных стадиях заболевания для «преобразования» неоперабельного

рака в операбельный. Дальнейшие исследования были направлены на сокращение объема хирургического вмешательства. Ранние рандомизированные исследования, сравнивающие 4 цикла химиотерапии на основе антрациклинов, проводимых до или после операции, показали, что 23–27% пациентов, которым требовалась мастэктомия (МЭ) при первичном обращении, получили возможность выполнения органосохраняющих операций (ОСО) после НСТ, причем наибольшие преимущества наблюдались у пациентов с более крупными опухолями.

В более поздних исследованиях Cancer and Leukemia Group B (CALGB), а также в исследованиях института онкологии им. Н.Н. Петрова, НСТ у пациентов HER2-положительным и трижды негативным раком молочной железы (ТНРМЖ), в 43% и 42%, соответственно, позволила выполнить ОСО вместо мастэктомий.

Наблюдаемое увеличение частоты использования НСТ было наибольшим у пациентов с трижды негативным (ТН) и HER2-зависимым раком молочной железы. В этих подгруппах НСТ в настоящее время считается стандартом лечения даже при ранних стадиях заболевания, поскольку может не только создать условия для сокращения объема хирургического вмешательства, но и предоставить важную прогностическую информацию, позволяющую принять решение об индивидуализации адъювантного лечения. Кроме того, значительная часть пациентов с биологически агрессивными подтипами рака молочной железы может получить ответ опухоли на НСТ, вплоть до полного устранения опухоли, т.е. достижения полного патоморфологического регресса (pCR). Недавние исследования комбинации химиотерапии с двойной таргетной блокадой экспрессии HER2 (трастузумаб+пертузумаб) и режимов химиотерапии (антрациклины + таксаны) с использованием карбоплатина при ТНРМЖ показали, что pCR достигается в 68% и 80% случаев, соответственно. Благодаря проведенным исследованиям, было определено, что разные варианты патоморфологического полного ответа (pCR = ypT0 ypN0 или ypT0/isypN0, остаточная опухолевая нагрузка (RCB) = 0, 1) после НСТ связаны с более благоприятным прогнозом.

Основываясь на этих данных, пациенты с ТН и HER2-положительным раком молочной железы, достигшие полный патоморфологический ответ на НСТ, вероятно, идеальные кандидаты для уменьшения объема хирургического лечения. Биопсия сигнальных лимфоузлов у пациентов с достигнутым усN0 уже стала стандартом оказания медицинской помощи МЗ РФ. Условием сокращения объема вмешательства на первичной опухоли у этих пациентов, является достоверное определение полного патоморфологического регресса при помощи инструментальных методов визуализации и биопсии.

Существующие сегодня инструментальные методы диагностики не позволяют со 100% достоверностью выявить больных с pCR первичной опухоли. Каждый случай клинического полного патоморфологического регресса требует гистологического изучения удалённого ложа опухоли. По этой причине

возникает необходимость изучения малоинвазивных вмешательств, способных подтвердить pCR без выполнения агрессивных, а иногда и калечащих операций.

Научная новизна исследования

1. Впервые оценена диагностическая точность метода трепан-биопсии молочной железы под ультразвуковой навигацией после НСТ в рамках прогнозирования полного патоморфологического регресса опухоли.

2. Предложены алгоритмы установки клипс в ткань опухоли, перед началом проведения НСТ.

3. Описан алгоритм забора ткани методом вакуум-ассистированной биопсии ложа опухоли у пациентов с полным клиническим регрессом опухоли после проведения НСТ (Патент на стадии согласования).

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным объемом выборки (61 пациент в первой части исследования; 27 пациентов во второй части), соответствием используемых методов поставленным задачам, воспроизводимостью результатов и применением методов статистического анализа с использованием SPSS версии 23.0.

Результаты проведенного исследования представлены и обсуждены на следующих конференциях:

1. Доклад «Дезэскалация хирургического лечения первичной опухоли молочной железы при биологически агрессивных подтипах РМЖ» на XIII Съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (Нур-Султан, Казахстан 2022);
2. Доклад «Уменьшение частоты реконструкций за счет более обдуманных действий» на I съезде Российского альянса по онкопластической и реконструктивной хирургии молочной железы, Академической школы онкопластической хирургии молочной железы (Москва, 2022);
3. Доклад «Дезэскалация хирургического лечения у пациентов с РМЖ с полным клиническим ответом после неoadьювантной системной терапии и подтвержденным полным патоморфологическим ответом с помощью вакуум-ассистированной биопсии и биопсией сигнальных лимфоузлов» на III Национальном междисциплинарном конгрессе «Времена года: Женское здоровье - от юного до серебряного и золотого возраста» (Москва, 2022);
4. Доклад «Place of VAB in de-escalation of breast cancer surgery» на Annual International Conference of Asian Society of Mastology - ASOMACON 2022 (Индия, Джайпур 2022);
5. Доклад «Place of VAB in de-escalation of breast cancer surgery» на международной конференции «Yerevan Breast Meeting 2022» (Армения, Ереван, 2022);
6. на международном онкологическом конгрессе «San-Antonio Breast Cancer Symposium» в декабре 2021 (Сан-Антонио, США, 2021) были

- представлены тезисы «Refusal of breast surgery in breast cancer patients with clinical complete response (cCR) after neoadjuvant systemic therapy and vacuum-assisted biopsy (VAB) and sentinel lymph node biopsy (SLNB) confirmed pathological complete response (pCR). A first report of the prospective non-randomized trial results». NCT04293796;
7. на международном онкологическом конгрессе ESMO Breast Cancer 2022 были представлены тезисы «De-escalation of breast cancer surgery after neoadjuvant systemic therapy in cCR/pCR patients confirmed by vacuum-assisted biopsy (VAB) and SLNB. A first report of the prospective non-randomized trial results»;
 8. на международной конференции «Yerevan Breast Meeting 2022» (Армения, Ереван, 2022) были представлен тезис на тему «Refusal of Breast Surgery in Breast Cancer Patients with cCR After Neoadjuvant Systemic Therapy and Vacuum-assisted Biopsy (VAB) and SLNB Confirmed pCR. An interim report of the prospective non-randomized trial»;
 9. на международном онкологическом конгрессе «San-Antonio Breast Cancer Symposium» запланированного на декабрь 2022 (Сан-Антонио, США, 2022) представлены тезисы «Refusal of Breast Surgery in Breast Cancer Patients With cCR After Neoadjuvant Systemic Therapy and Vacuum-assisted Biopsy (VAB) and SLNB Confirmed pCR. An interim report of the prospective non-randomized trial. NCT04293796».

Теоретическая и практическая значимость исследования

Уменьшение 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 информацию о дальнейшей тактике лечения, улучшить качество жизни, уменьшить степень хирургической агрессии, а также сократить риск возможной инвалидизации.

Внедрение результатов работы

Результаты исследования отражены в научных статьях, внедрены и используются в практической и научно-исследовательской работе отделения опухолей молочной железы и лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Акт внедрения от 22.10.2022).

Личное участие автора в получении результатов исследования

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования. На этапе планирования автор принимала участие в определении темы исследования, ее целей, задач, разработке дизайна исследования. Следующим этапом, проведенным соискателем лично, стал анализ отечественной и зарубежной научной литературы для изучения актуальности проводимого исследования. Автор

диссертационной работы принимала участие в проведение вакуум-ассистированной биопсии больных со злокачественными новообразованиями молочной железы, осуществляла послеоперационное ведение и наблюдение за больными. Личный вклад автора также заключается в обобщении и интерпретации полученных данных, подготовке основных научных публикаций и апробации результатов исследования диссертационной работы на всероссийских научно-практических мероприятиях. Также автор лично сформировала обсуждение результатов исследования, сформулировала обоснованные выводы и предложила практические рекомендации.

Соответствие диссертации паспорту научной специализации.

Научные положения, результаты и выводы соответствуют п.4 паспорта специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, и п.5 специальности 3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки).

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По материалам исследования опубликовано 5 работ, из них 3 в рецензируемых научных изданиях. Подготовлен 1 патент, находящийся на стадии согласования.

В диссертации соискателя отсутствуют заимствования материалов или отдельных результатов без ссылок на автора или источник заимствования.

Список научных работ соискателя ученой степени, в которых опубликованы результаты диссертационной работы

- 1. Мортада В.В., Криворотько П.В., Семиглазов В.Ф., Песоцкий Р.С., Емельянов А.С., Мортада М.М., Амиров Н., Чаннов В.С., Табагуа Т.Т., Гиголаева Л.П., Ерещенко С.С., Комяхов А.В., Николаев К.С., Зернов К.Ю., Жильцова Е.К., Бессонов А.А., Бондарчук Я.И., Еналдиева Д.А., Семиглазов В.В., Бусько Е.А., Новиков С.Н., Канаев С.В., Беляев А.М. Рак молочной железы. Деэскалация хирургического лечения первичной опухоли молочной железы// Вопросы онкологии. – 2022. – Т. 68. – №. 3. – С. 273-285.**
- 2. Бусько Е.А., Мортада В.В., Криворотько П.В., Семиглазов В.Ф., Песоцкий Р.С., Емельянов А.С., Амиров Н.С., Чаннов В.С., Табагуа Т.Т., Гиголаева Л.П., Ерещенко С.С., Комяхов А.В., Николаев К.С., Зернов К.Ю., Жильцова Е.К., Бондарчук Я.И., Еналдиева Д.А., Новиков С.Н., Аполонова В.С., Целуйко А.И., Каспаров Б.С. Точность трепанобиопсии молочной железы под ультразвуковой навигацией после неоадьювантной системной терапии для прогнозирования полного патоморфологического регресса опухоли// Опухоли женской репродуктивной системы. – 2022. – 18 (3). – С. 84–94. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-00-00**

3. Бусько Е.А., Мортада В.В., Криворотько П.В., Семиглазов В.Ф., Песоцкий Р.С., Емельянов А.С., Амиров Н.С., Чаннов В.С., Табагуа Т.Т., Гиголаева Л.П., Ерещенко С.С., Комяхов А.В., Николаев К.С., Зернов К.Ю., Жильцова Е.К., Бондарчук Я.И., Еналдиева Д.А., Новиков С.Н., Аполонова В.С., Целуйко А.И., Каспаров Б.С. Новообразования молочной железы с неопределенным потенциалом злокачественности (В3): описание опыта применения вакуум-ассистированной биопсии под ультразвуковой навигацией// Лучевая диагностика и терапия. – 2022. – Т. 13. – № 3. – С. 43–50. DOI: 10.22328/2079-5343-2022-13-3-43-50.
4. P. Krivorotko, S. Yerechshenko, A. Emelyanov, E. Busko, A. Bessonov, V. Gukova, A. Komyahov, K. Nikolaev, T. Tabagua, L. Gigolaeva, R. Pesotsky, S. Novikov, Z. Bryantseva, A. Artemyeva, V. Smirnova, V. Kushnarev, A. Belyaev, T. Semiglazova, V. Semiglazov P3-18-09 Refusal of breast surgery in breast cancer patients with clinical complete response (cCR) after neoadjuvant systemic therapy and vacuum-assisted biopsy (VAB) and sentinel lymph node biopsy (SLNB) confirmed pathological complete response (pCR). A first report of the prospective non-randomized trial results. NCT04293796 // Cancer Res. – 2022. – Vol. 82. – Supp. 4. – P3-18-09. doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS21-P3-18-09
5. P. Krivorotko, S. Yerechshenko, A. Emelyanov, E. Busko, T. Tabagua, S. Novikov, A. Artemyeva, P. Krzhivitskiy, E. Zhiltsova, A. Komyahov, K. Nikolaev, L. Gigolaeva, R. Pesotsky, V. Mortada, Z. Bryantseva, V. Smirnova, V. Kushnarev, T. Semiglazova, A. Belyaev, V. Semiglazov 125P De-escalation of breast cancer surgery after neoadjuvant systemic therapy in cCR/pCR patients confirmed by vacuum-assisted biopsy (VAB) and SLNB. A first report of the prospective non-randomized trial results//Annals of Oncology. – 2022. – Vol. 33. – Supp. 3. – S180. doi.org/10.1016/j.annonc.2022.03.142

Представленные соискателем сведения об опубликованных им работах достоверны, отражают в полном объеме результаты диссертационного исследования, соответствуют требованиям к публикациям основных научных результатов диссертации, соответствуют требованиям Положения ВАК о порядке присуждения ученых степеней.

Заключение.

Диссертация «Деэскалация хирургического лечения у пациентов с диагнозом рак молочной железы при полном клиническом ответе опухоли на неoadьювантную системную терапию и подтвержденным полным патоморфологическим ответом с помощью вакуум-ассистированной биопсии и биопсией сигнальных лимфоузлов» Мортада Виктории Владимировны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.1.25. Лучевая диагностика.

Заключение принято на заседании научного отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.
Присутствовали на заседании 24 чел.

Результаты голосования: «за» - 24 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет.
Протокол № 15 от «30» ноября 2022 г.

Заведующий научным
отделением – главный
научный сотрудник научного
отделения опухолей
молочной железы,
доктор медицинских наук,
профессор,
член-корреспондент РАН



В.Ф. Семиглазов