

ОТЗЫВ

официального оппонента, заведующего научно-исследовательским отделом инновационных технологий радиотерапии и химиолучевого лечения злокачественных новообразований ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора Паньшина Георгия Александровича на диссертационную работу Маслюковой Елизаветы Александровны на тему «Оптимизация комбинаций лучевого и лекарственного лечения у больных местнораспространённым раком молочной железы» представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

Актуальность темы исследования

Диссертация Маслюковой Елизаветы Александровны посвящена одной из актуальных проблем современной клинической онкологии – разработке оптимальной стратегии в комплексном лечении больных местнораспространенным раком молочной железы.

На сегодняшний день проблема рака молочной железы, несмотря на несомненный прогресс онкологической науки за последние 20-30 лет, по-прежнему сохраняет свою социальную значимость. При этом, наблюдается постоянная тенденция к ежегодному выявлению этого заболевания приблизительно у 1,4 млн женщин во всем мире.

В настоящее время рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующее положение в структуре онкологической заболеваемости у женщин в России на фоне продолжающегося роста ежегодно регистрируемых новых случаев заболевания, из которых местнораспространённые формы РМЖ составляют 30%. При этом, стадии IIIA (исключая T3N1M0), IIIB, IIIC и инфильтративно-отёчная форма рака данной локализации считаются первично неоперабельными и относятся к онкологическим заболеваниям с плохим прогнозом.

Следует подчеркнуть, что специальное лечение местнораспространённого РМЖ сопровождается значительными трудностями в процессе его реализации. Несмотря на то, что одновременное применение химио- и радиотерапии достоверно улучшает локорегионарный контроль вследствие высокой степени патоморфологического ответа опухоли, реализация такого методического подхода к специальному лечению может привести к развитию серьезных осложнений.

Необходимо отметить тот факт, что клинических исследований по изучению наиболее

эффективного сочетания современной химиолучевой терапии в лечении местнораспространенного РМЖ с достижением при этом наиболее минимальных отрицательных последствий от ее проведения в доступной научной медицинской литературе встречается в незначительном количестве.

На сегодняшний день, одним из перспективных направлений в онкологии является внутриартериальная неoadьювантная химиотерапия, обеспечивающая непосредственную возможность оптимальной доставки химиопрепаратов к опухоли через артериальные сосуды в более высоких концентрациях, повышая, тем самым, эффективность, как самого ее локального применения, так и, в целом, последующих адьювантных методов комплексного лечения, в том числе и радиотерапевтического.

Следует подчеркнуть, что целью современных радиотерапевтических методов и методик при лечении злокачественных новообразований и, в частности, местнораспространенного РМЖ, является повышение локального противоопухолевого эффекта за счет достижения максимального контроля над опухолью на фоне минимального развития ранней и поздней токсичности от их применения.

Вместе с тем, необходимо подчеркнуть и тот факт, что на сегодняшний день недостаточно исследованы возможности применения различных методик конформной радиотерапии, в частности, с использованием среднего фракционирования на фоне одновременного химиолучевого лечения в общем алгоритме лечения больных местнораспространенным РМЖ и оценки, при этом, непосредственного и последующего противоопухолевого эффектов.

При этом, радиотерапия, являющаяся неотъемлемой частью комбинированного и/или комплексного лечения местнораспространенного РМЖ, на сегодняшний день нуждается в дальнейшей разработке новых адекватных методических приемов и подходов при реализации радиотерапевтического этапа современного специального лечения этой категории онкологических больных, в том числе и с целью возможного сокращения сроков его проведения. Именно это обстоятельство также обуславливает актуальность выполненного данного научного исследования.

Необходимо отметить, что весьма перспективным направлением при комбинированном и комплексном лечении РМЖ является применение дополнительных средств, способствующих снижению частоты и степени выраженности лучевых реакций и осложнений, в том числе, и за счет использования новых фармакологических препаратов. Следует также подчеркнуть, что на сегодняшний день стал уже весьма очевидным тот факт, что обычная морфологическая оценка клеточного состава опухолевой ткани,

включающая определение типа опухоли, ее дифференцировку, стадию и подтип, не всегда является адекватной и, тем более, достаточной для предсказания возможного дальнейшего развития болезни. В связи с этим, поиск и идентификация высокочувствительных и специфичных биомаркеров РМЖ является актуальной задачей для скрининга, диагностики доклинических форм заболевания, а также оценки эффективности проводимого специального лечения.

Таким образом, на сегодняшний день перед онкологами-клиницистами стоит весьма сложная и, несомненно, важная задача по разработке оптимальной тактики специального лечения больных с местнораспространенным РМЖ, одним из вариантов решения которой является определение наиболее эффективной комбинации лучевого и лекарственного лечения на фоне совершенствования методик радиотерапевтического воздействия. Решению именно этих проблем, в плане повышения эффективности лечения больных местнораспространенным РМЖ, и посвящена диссертационная работа Маслюковой Е.А., представляемая на соискание ученой степени доктора медицинских наук, имеющая большое научно-практическое значение, и, являющаяся, несомненно, актуальной, своевременной и востребованной для клинической деятельности онкологических диспансеров и специализированных медицинских учреждений онкологического профиля Российской Федерации, реализующих современную лучевую, комбинированную и комплексную терапию больным злокачественными новообразованиями.

Степень научной новизны и практической значимости полученных результатов

Научная новизна диссертационной работы Маслюковой Е.А. определяется, прежде всего, системным подходом к возможному решению проблемы лечения больных местнораспространенным РМЖ. Она обоснована тем, что впервые в нашей стране на весьма репрезентативном клиническом материале, включающем 972 больных РМЖ без отдаленных метастазов с известным статусом РЭ, РП, HER2, проведен детальный анализ результатов разработанной и апробированной в ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России технологии дифференцированного проведения лучевого и лекарственного этапов лечения местнораспространенного РМЖ.

При этом, неоспоримым научным достоинством работы является тот факт, что автор на основании тщательного анализа клинического материала убедительно показала, что

использование регионарной химиотерапии в сочетании с радиотерапией как первого этапа комбинированного лечения больных местнораспространённым РМЖ, осложнённым вторичным отёком, с последующей радикальной мастэктомией, позволяет статистически значимо улучшить результаты лечения за счет увеличения сроков безрецидивной и общей выживаемости.

В работе представлено сравнение различных методик радиотерапии у больных РМЖ, в частности, с левосторонней локализацией опухоли. При сравнении клинических параметров радиотерапевтических планов послеоперационной 3D конформной дистанционной радиотерапии в режиме среднего фракционирования убедительно показано, что исследование дозообъемных значений сердца продемонстрировало преимущество использования методики с задержкой дыхания на глубоком вдохе в положении пациентки на спине. Особенностью работы является то, что сравнивались радиотерапевтические планы облучения не только молочной железы, но и регионарных лимфоузлов, что предусматривает использование данной методики и при местнораспространённом раке молочной железы, когда в послеоперационном периоде необходимо облучать и регионарные лимфоколлекторы.

Важным направлением диссертации является изучение автором целого спектра клинкоморфологических факторов прогноза. Проведенный одно- и многофакторный анализ позволил убедительно показать, что прогнозирование течения РМЖ с позиции биологического подтипа опухоли, определенного с помощью стандартной ИГХ-панели, возможно дополнить, учитывая другие параметры, определяющие биологическое поведение опухоли за счет изучения, в частности, экспрессии альдегиддегидрогеназы 1, рецептора-активатора ядерного фактора-кВ, остеопротегерина. Используя их в сочетании с такими известными факторами, как рецепторы гормонов, метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов, пролиферативную активность опухолевых клеток автором, в частности, была создана новая прогностическая модель, позволяющая предсказать вероятность смерти от РМЖ в первые три года от начала заболевания. Следует также особо подчеркнуть, что проведенная в работе оценка профилактики радиационно-индуцированных повреждений пищевода и кожи с помощью нанопротекторов позволила обеспечить снижение частоты развития ранних лучевых реакций и сокращение сроков регенерации облучённых нормальных тканей. Несомненный научно-практический интерес представляет впервые полученные доказательства эффективности радиотерапии в режиме среднего фракционирования с учётом биологических подтипов опухоли в комбинированном лечении больных

местнораспространёнными формами РМЖ, по сравнению с обычным фракционированием, а также ее экономическая эффективность. При этом, автором показано уменьшение экономических затрат на 42% при использовании режима среднего фракционирования за счет сокращения сроков адъювантной терапии с 38 до 25 койко-дней при достижении одинаковых показателей общей и безрецидивной выживаемости больных.

Весьма важным и значимым выводом данной работы, имеющим существенное практическое значение, является доказательство того, что одновременное проведение химиолучевой терапии с использованием регионарной внутриартериальной химиотерапии и конформного облучения в режиме среднего фракционирования является вполне безопасной, легко воспроизводимой и весьма эффективной методикой специального лечения местнораспространенного РМЖ.

В конечном итоге, научная новизна исследования и разработанная стратегия применения радиотерапии как важного этапа комплексного органосберегающего лечения больных РМЖ нашли отражение в выводах и практических рекомендациях. В целом, полученные результаты представляют не только научный, но и практический интерес для широкого круга специалистов, занимающихся лечением рака молочной железы.

Достоверность выводов и результатов исследования

Репрезентативная выборка, достаточный для анализа выживаемости период наблюдения за больными, детальный анализ результатов лечения в сочетании с применением современных методов статистической обработки данных с помощью программного комплекса STATISTICA 12 свидетельствуют о достоверности полученных результатов. Все научные положения и выводы диссертационной работы чётко сформулированы и аргументировано отражают её цели и задачи. На их основании разработаны имеющие большую клиническую ценность научно обоснованные практические рекомендации по применению методики регионарной химиотерапии в комбинированном химиолучевом лечении у больных с местнораспространенным РМЖ.

Сведения о внедрении и предложения о дальнейшем использовании полученных результатов

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую и учебную деятельность Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Ленинградский областной онкологический диспансер». Получены патенты на изобретения: №2639463 «Способ лечения острого лучевого эзофагита» и №2626914 «Способ лечения местнораспространённого рака молочной железы с опухолевыми изъязвлениями кожи».

Разработанная автором технология дифференцированного проведения лучевого и лекарственного этапов лечения местнораспространенного РМЖ позволит врачам практического звена, при соответствующем обеспечении необходимым оборудованием, в каждом конкретном клиническом наблюдении, основываясь на результатах проведенного исследования, реализовывать схему планирующегося специального лечения с целью получения наиболее оптимальных результатов терапии у данной категории онкологических больных,

Несомненно, что полученные данные диссертационного исследования и его выводы можно рекомендовать для использования в онкологических диспансерах и других специализированных медицинских учреждениях, занимающихся лечением больных РМЖ, а также для включения в программы преподавания вопросов, связанных с изучением проблемы злокачественных новообразований на кафедрах радиотерапии, онкологии и диагностики, в том числе и на соответствующих курсах повышения квалификации и профессиональной подготовки онкологов и радиотерапевтов в профильных медицинских учреждениях РФ.

В перспективе, представляется вполне реальным предположение о том, что полученные в проведенном научном исследовании данные, могут явиться основой для обоснования и развития принципиально новых практических методических подходов не только для лечения больных местнораспространенным РМЖ, но и при поражении распространенным злокачественным опухолевым процессом других органов, тканей и систем организма.

Сведения о полноте публикаций

Основные положения и результаты работы широко освещены в периодической печати, доложены на 12 конференциях и форумах. По теме диссертации опубликовано 47 печатных работ в российских и зарубежных журналах, в том числе в 27 ведущих, рецензируемых ВАК журналах и изданиях, а также 3 главы в трех монографиях. Публикации в полной мере отражают содержание диссертации.

Оценка содержания диссертационной работы

Диссертационная работа Маслюковой Е.А. изложена в традиционной форме на 313 страницах компьютерного текста, состоит из введения, трёх глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, обсуждения и списка используемой литературы, содержащего 81 отечественных и 362 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 69 таблицами и 114 рисунками.

Первая глава представляет собой обзор литературы, отражающий, в целом, глубокий научный анализ современного состояния изучаемой проблемы и полностью соответствует теме диссертации и поставленной цели исследования. В главе выделено 4 основных раздела, каждый из которых связан с тем или иным вопросом по изучаемой проблеме. Первый из них посвящен общим вопросам проблемы местнораспространенного РМЖ, второй касается вопросов, связанных с проведением современной радиотерапии РМЖ, третий описывает возможности регионарной химиоэмболизации и химиоинфузии в комбинированном лечении неоперабельных больных РМЖ и четвертый связан с указанием факторов прогноза эффективности радиотерапии РМЖ.

Глава написана на должном уровне, хорошим литературным языком, легко читается, последовательна и логична по своему изложению, свидетельствует о достаточно высокой эрудиции автора и вполне удовлетворяет читателя своей новизной, не вызывая каких-либо нареканий.

Учитывая высокую информативность материала, представленного в литературном обзоре, вполне целесообразна его отдельная публикация в виде научной статьи.

Во второй главе «Материал и методы исследования» дана четкая характеристика включенных в работу 972 больных РМЖ, получивших специальное лечение в ФГБУ «РНЦРХ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России в период с 2000 по 2016 г.г. с формированием 4-х групп больных с различными формами местнораспространенного

РМЖ, которым проводились в сравнительном аспекте различные режимы современных методик радиотерапии.

В главе приведено подробное описание использованных в работе методов иммуногистохимического исследования, внедренные автором в клиническую практику новых методик 3D конформной радиотерапии, снижающих частоту и выраженность проявлений радиационной токсичности, а также методик применения высокоструктурированных гидрогелей, направленных на профилактику ранних лучевых реакций.

Для статистической обработки полученных результатов проведенного исследования ... применялись современные методы статистического анализа с помощью программного комплекса STATISTICA 12.

Третья глава, являющаяся ключевой в диссертационной работе, посвящена углубленной оценке результатов собственных исследований. Так, например, были тщательно проанализированы в сравнительном аспекте результаты химиолучевой терапии у больных местнораспространенным РМЖ, в частности, осложненным вторичным отеком, у которых дополнительно применялась регионарная химиотерапия, с контрольной группой больных без ее использования в лечебном процессе. При этом, автором было доказано, что применение в данной клинической ситуации регионарной химиотерапии позволило достигнуть статистически достоверного увеличения пятилетней выживаемости больных с 49% до 63%.

Также скрупулезно была изучена эффективность применения среднего фракционирования при проведении послеоперационной радиотерапии в зависимости от рецептурного и HER2 статуса опухоли у больных с местнораспространенным РМЖ. Оценено прогностическое значение экспрессии селективного маркера ряда стволовых опухолевых клеток, изучены осложнения сочетанного химиолучевого лечения.

В плане уменьшения дозовой нагрузки на сердце и левую нисходящую коронарную артерию автором было обосновано применения методики радиотерапии в режиме среднего фракционирования в положении больной на спине с применением активного управления дыханием без увеличения лучевой нагрузки на ипсилатеральное лёгкое. Весьма ценным в данном разделе работы является тщательное поэтапное описание предлучевой подготовки больных при проведении разработанной методики радиотерапевтического лечения.

Несомненно, заслуживающим внимание фактом является и то обстоятельство, что

предложенные, апробированные и внедренные в клиническую практику меры профилактики лучевых реакций и осложнений позволили всем больным завершить терапию в установленные сроки

В целом, глава характеризуется четким изложением материала, высокой его информативностью, читается с интересом и принципиальных замечаний не содержит.

Четвертая глава (обсуждение) посвящена осмыслению полученных результатов лечения пациенток с обсуждением ближайших и отдаленных исходов применения режима среднего фракционирования и регионарной химиотерапии у больных местнораспространенным РМЖ и мер профилактики лучевых реакций и осложнений.

При этом, построенная автором регрессионная модель прогнозирования трехлетней выживаемости позволила доказать значимость новых иммуногистохимических прогностических маркеров, таких как селективный маркер стволовых опухолевых клеток – ALDH1, а также рецептор активации нуклеарного фактора –кВ.

Автор на основании своего исследования не только обобщает полученные им результаты, сопоставляя их с данными других исследователей, но и излагает свой собственный взгляд на перспективы дальнейшего изучения данной проблемы. Так, на основании проведенных исследований он справедливо указывает на тот факт, что распознавание радиорезистентности, связанной с раковыми стволовыми клетками, требует дальнейшей оценки в последующих клинических исследованиях.

Выводы сформулированы четко, отражают сущность диссертационной работы, логично вытекают из ее результатов и соответствуют поставленной цели и задачам. Их несомненная достоверность подтверждается репрезентативностью представленного материала и его корректной статистической обработкой.

Практические рекомендации по повышению эффективности специального лечения местнораспространенного РМЖ могут служить руководством в работе онкологических отделений клинических институтов и учреждений практического здравоохранения.

Автореферат построен в соответствии со структурой диссертации и вместе с публикациями полностью отражает ее основное содержание, выводы и практические рекомендации.

Соответствие содержания диссертации специальности работы, указанной на титульном листе

Содержание диссертационной работы Маслюковой Е.А на тему «Оптимизация комбинаций лучевого и лекарственного лечения у больных местнораспространённым раком молочной железы», полностью соответствует указанной на титульном листе специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

Общие замечания

Принципиальных замечаний по научному содержанию и оформлению работы не имеется. В целом, диссертационная работа Маслюковой Е.А представлена в виде законченной научной работы, выполненной на высоком научно-методическом уровне, написана хорошим литературным языком, легко и с интересом читается, хорошо иллюстрирована, представляет большую практическую значимость для клинической онко-радиологии и заслуживает положительной оценки.

Заключение

По своей актуальности, современному методологическому уровню, научной новизне и практической значимости результаты, полученные в работе Маслюковой Е.А. следует рассматривать как существенный вклад в решение актуальной проблемы клинической онкологии. Автореферат и опубликованные научные статьи полностью отражают основные положения диссертационной работы (в рецензируемых ВАК РФ журналах опубликовано 27 научных статей, имеется два патента на изобретение).

В целом, диссертационная работа Маслюковой Елизаветы Александровны «Оптимизация комбинаций лучевого и лекарственного лечения у больных местнораспространённым раком молочной железы» является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований решена крупная научная проблема, заключающаяся в повышении эффективности лечения больных местнораспространенным раком молочной железы в виде персонализации специального лечения, путем выбора оптимальной лечебной тактики с учетом индивидуальных биологических особенностей опухоли и наличия неблагоприятных прогностических факторов.

По актуальности, объему проведенных исследований, научной новизне и практической значимости диссертация полностью соответствует всем требованиям п. 9 «Положения о

порядке присуждения учёных степеней» утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (редакция от 21.04.2016 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности - 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

Заведующий научно-исследовательским
отделом инновационных технологий
радиотерапии и химиолучевого лечения
злокачественных новообразований
ФГБУ «РНЦР» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



Паньшин Георгий Александрович

Подпись профессора Паньшина Г.А.

«Удостоверяю»

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



Цаллагова Земфира Сергеевна

05.06.2018г.