

ОТЗЫВ

официального оппонента, заведующего кафедрой госпитальной хирургии им. В.А.Оппеля ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Топузова Эльдара Эскендеровича 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

Рак молочной железы (РМЖ) лидирует в показателях растущей онкологической заболеваемости и смертности. В России местно-распространённые формы РМЖ составляют 30% от всех вновь выявленных случаев.

Последние десятилетия характеризуются пересмотром подходов к лечению больных РМЖ. Стандартом лечения пациенток этой группы считается лекарственная терапия; локальное лечение (хирургическое, лучевое) на первом этапе не показано. Лекарственная терапия проводится в соответствии с биологическим подтипом опухоли. Лучевую терапию чаще всего проводят после оперативного вмешательства. Каждый этап комбинированного или комплексного лечения имеет определенные показания. Единый стандарт последовательности химиолучевой терапии четко не определён.

В литературе представлены данные различных исследований по применению последовательного и одновременного химиолучевого лечения, их безопасности и эффективности.

Однако, недостаточно изучены возможности среднего фракционирования и одновременного химиолучевого лечения в алгоритме лечения больных местнораспространённым РМЖ.

Кроме того, используемые в клинической практике биомаркеры РМЖ не могут быть надежными предикторами ответа на проводимое лечение. Влияние новых диагностических на прогноз течения заболевания, а также индивидуальный подбор схем комбинированного лечения помогают рассматривать современные проблемы РМЖ в новом аспекте: с одной стороны стандартизации, с другой – персонализации лечебного процесса.

Все вышеперечисленное указывает на безусловную актуальность научного исследования, проведенного Маслюковой Е.А., а также его своевременность.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, представленных в диссертации

Представленные в работе теоретические положения, выводы и методические подходы основаны на глубокой и тщательной проработке значительного ретроспективного и проспективного материала, основанного на данных о 972 больных раком молочной железы (РМЖ), среди них анализа результатов лечения 177 больных местнораспространённым РМЖ, осложненным вторичным отеком, 488 пациенток, которым проводилась послеоперационная лучевая терапия в различных режимах фракционирования, у 20 пациенток было исследовано 160 лечебных планов, для сравнения и анализа дозиметрических параметров, 107 пациенткам проводилось подробное иммуногистохимическое исследование с определением новых прогностических показателей, 180 больным РМЖ проводилось исследование роли профилактики лучевых реакций. Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью общепринятых статистических методов, используя пакет прикладных программ STATISTIKA. Представленный объем материала, его качество, применённые методы анализа данных являются достаточными для решения поставленных задач, обеспечивают достоверность результатов исследования, сформулированных выводов.

Достоверность и новизна исследования, значимость для науки и практики полученных автором результатов

Репрезентативная выборка (в работе проанализированы данные 972 больных РМЖ без отдаленных метастазов с известным статусом РЭ, РП, HER2), достаточный для анализа выживаемости период наблюдения за больными, детальный анализ результатов лечения наряду с применением адекватных методов статистической обработки данных свидетельствуют о достоверности полученных результатов. Разработанная стратегия лучевой терапии в комплексном лечении больных местнораспространённым РМЖ апробирована и внедрена в практику в ФГБУ РНЦРХТ им. ак. А.М.Гранова В исследовании проанализированы частота местного и отдалённого прогрессирования,

показатели общей и безрецидивной выживаемости больных местнораспространённым РМЖ стадии T4N1-3M0 в зависимости от режима фракционирования и биологического типа опухоли. Установлено, что послеоперационная лучевая терапия в режиме среднего фракционирования позволяет сократить сроки пребывания пациентки в стационаре и по сравнению с конвенциональным облучением сопоставимо по показателям выживаемости.

Проанализирована зависимость между проведением регионарной химиотерапии в сочетании с лучевой терапией как первого этапа комбинированного лечения больных местнораспространённым РМЖ, осложнённым вторичным отёком и увеличением общей выживаемости по сравнению с контрольной группой. Доказана роль РМЭ после регионарной химиотерапии в сочетании с лучевой терапией, которая в свою очередь позволяет статистически значимо улучшить результаты лечения, а именно, безрецидивную и общую выживаемость.

Впервые проведен подробный сравнительный анализ дозовых нагрузок на органы риска при проведении адъювантной лучевой терапии на свободном дыхании и в оптимальной фазе дыхания (задержка дыхания на глубоком вдохе) в режиме среднего фракционирования, с учетом облучения супраклавикулярных лимфоузлов. При сравнении клинических параметров радиотерапевтических планов послеоперационной 3D конформной лучевой терапии в режиме среднего фракционирования убедительно показано, что исследование дозообъемных значений сердца продемонстрировано преимущество использования методики с задержкой дыхания на глубоком вдохе.

Проанализирована зависимость между экспрессией альдегиддегидрогеназы 1, рецептора-активатора ядерного фактора-кВ и остеопротегерина и безрецидивной и общей выживаемостью. Автором была создана новая прогностическая модель, позволяющая предсказать вероятность смерти от РМЖ в первые три года болезни, используя такие характеристики РМЖ, как экспрессия альдегиддегидрогеназы 1 и рецептора-активатора ядерного фактора-кВ в сочетании с известными факторами, такими, как рецепторы гормонов, поражение лимфатических узлов, пролиферативная активность. Полученные результаты представляют не только научный, но и практический интерес для широкого круга специалистов, занимающихся лечением рака молочной железы.

Выполнен детальный анализ частоты и выраженности лучевых повреждений пищевода и кожи, а также их профилактики с помощью нанопротекторов, выявивший следующие закономерности: применение высококонструированных гидрогелей на основе альгината натрия является высокоэффективным методом профилактики ранних лучевых реакций. В группе, с профилактикой многокомпонентным гидрогелем частота лучевых

эзофагитов 2 степени встречалась достоверно реже, чем в контрольной, ($p = 0,00022$). Средние значения боли в исследовательской группе были достоверно ниже, чем в контрольной, ($p=0,0003$).

Таким образом, диссертационная работа Маслоковой Е.А. имеет не только важное научное, но и яркое выраженное практическое значение, направленное на решение практических вопросов клинической онкологии и радиотерапии.

Структура работы

Диссертационная работа Маслоковой Елизаветы Александровны носит традиционный характер, работа представлена на 313 компьютерного текста, состоит из введения, 3 глав, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений. Текст иллюстрирован 69 таблицами, 114 рисунками. В работе цитируются данные 443 источников литературы.

Во введении автор, оценивая современное состояние проблемы, аргументирует актуальность темы, обоснованность оптимизации комбинаций лучевого и лекарственного лечения у больных местнораспространённым раком молочной железы. Текст написан хорошим литературным языком, отражает владение автором избранной темой.

Цель исследования состоит в повышении эффективности лечения больных местнораспространённым РМЖ путем оптимизации комбинаций лучевого и лекарственного лечения и совершенствования методик лучевой терапии. Задачи полностью раскрывают цель исследования.

Глава 1 «Обзор литературы» написан на 51 страницах текста, представляет собой детальный анализ литературных данных по рассматриваемой проблеме. Построение изложения материала соответствует названию и содержанию диссертации и охватывает все ее аспекты. Обзор полный, написан хорошим литературным языком, информативен, критичен и характеризует автора как грамотного научного исследователя и клинициста. Замечаний не имеется.

В главе «Материал и методы» представлена характеристика 972 больных раком молочной железы, включенных в исследование. В основную группу исследования вошли 665 пациенток местно-распространенным РМЖ стадии T4N1-3M0, из них у 177 имелись признаки вторичного отека, так называемый, вторично-отёчный РМЖ. Для разработки мер профилактики лучевых реакций и осложнений была сформирована следующая когорта пациенток ($n=200$), у которых оценивали лучевые реакции и осложнения, а также меры их профилактики. Оценка различных методик облучения на радиационную

токсичность со стороны критических органов (сердце, нисходящая коронарная артерия, ипсилатеральное легкое) проводилась у 20 пациенток по данным 160 дозиметрических расчетов. Для оценки прогноза на проводимое комбинированное лечения, в котором в одном из этапов проводилась лучевая терапия, была сформирована группа больных (n=107). Основной задачей иммуногистохимического исследования явилось определение новых прогностических маркеров: селективного маркера опухолевых стволовых клеток альдегиддегидрогеназы 1 (ALDH1); рецептора-активатора ядерного фактора-кВ (RANK); остеопротегерина OPG. В главе подробно, тщательно и методично описаны этапы предлучевой подготовки, рекомендации по оконтуриванию органов-мишеней и органов риска. Подробно описаны технологии и методики дистанционной лучевой терапии от 2D к 3D конформной лучевой терапии.

Несомненной научной новизной обладает представленный материал об использовании методики селективной ангиографии с последующей лучевой терапии у больных местнораспространённым РМЖ, осложненным вторичным отеком.

Глава написана в академическом стиле, все положения изложены методично и грамотно, материалы главы свидетельствуют, что все предложенные методики современны. Этот раздел работы может служить методическим пособием для радиационных онкологов. Представленные методики могут быть перспективными для использования в специализированных учреждениях. Глава прекрасно иллюстрирована.

Глава 3 «Результаты собственных исследований» - это основная глава работы, состоящая из 5 разделов. В этой главе Маслюкова Е.А. убедительно продемонстрировала, что лучевая терапия в различных ее модификациях является важным компонентом в комбинированном лечении местнораспространённым раком молочной железы.

Проанализирована роль послеоперационной лучевой терапии у больных местнораспространённым раком молочной железы стадии T4N1-3M0, на общую выживаемость, риск возникновения ЛРР, влияние на возникновение отдаленных метастазов. Автор убедительно показала, что использование послеоперационной лучевой терапии в режиме среднего фракционирования не ухудшает безрецидивную и общую выживаемость, а также сопоставимо по количеству ЛРР по сравнению с обычным фракционированием. Количество койко-дней, необходимое для проведения обычного (классического) облучения составляет – 38, количество сеансов ЛТ – 25, для среднего фракционирования – 23 дня и 14 сеансов соответственно. Проведенный расчет экономического эффекта от сокращения сроков лечения подчеркивает важное социальное

и экономическое значение проведения лучевой терапии в режиме среднего фракционирования.

Безусловно, важным подразделом работы является проведенный Маслюковой Е.А. сравнительный анализ результатов комбинированного лечения больных первично-неоперабельного (вторичного инфильтративно-отечного) местнораспространённого РМЖ (T4b). В настоящем исследовании оценена роль неоадьювантной или самостоятельной ЛТ с использованием среднего фракционирования с внутриартериальным селективным введением химиопрепаратов (химиоэмболизации и/или химиоинфузии) для еще более прогностически неблагоприятного вида РМЖ, осложненного вторичным отёком. Полученные показатели доказывают высокую эффективность регионарной химиотерапии в сочетании с ЛТ. Так при оценке отдаленных результатов различных методов лечения отёчного РМЖ автор представила следующие результаты: пятилетняя ОВ – 63% – достигнута в группе, в которой проводилась регионарная химиотерапия, с последующей лучевой терапией и оперативным лечением. В группе контроля 49% соответственно. Полученные показатели доказывают высокую эффективность РХТ в сочетании с ЛТ. Сравнивая группы с оперативным лечением и без такого, в работе показано, что РМЭ имеет важное значение в качестве этапа комбинированного лечения.

В разделе, посвященном лучевым повреждениям нормальных тканей, проанализирована частота развития лучевых эзофагитов и эпителиитов, а также доказана роль разработанных методик по их профилактики с помощью гидрогелевых препаратов на основе альгината натрия.

Для пациенток с левосторонней локализацией РМЖ с целью уменьшения поздних лучевых осложнений на сердце и легкие, связанных с применением среднего фракционирования, было выполнено исследование дозообъемных нагрузок на эти органы при различных методиках 3D конформной ЛТ. Особенность этого исследования явилось то, что расчеты проводились с учетом облучения регионарных лимфоузлов (супраклавикулярных, аксиллярных) и в режиме среднего фракционирования. Уменьшение нагрузки на сердце, при методике фиксированного дыхания, а именно облучения в фазу глубокого вдоха расширяет показания для использования среднего фракционирования и укорочения сроков лечения у больных с левосторонней локализацией РМЖ.

Проанализировано значение целого спектра известных клинико-морфологических факторов прогноза, влияющих на частоту отдаленного прогрессирования и общую

выживаемость наряду с новыми маркерами, такими как селективный маркер стволовых опухолевых клеток (ALDH1), остеопротегерин, рецептор-активатор ядерного фактора-кВ. Построенная 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. В очередной раз показали свою значимость такие характеристики опухоли, как пролиферативная активность (Ki-67) и наличие рецепторов к эстрогену и прогестерону. С высокой степенью прогностической значимости показало себя наличие регионарного распространения опухоли.

Глава написана четко, материал изложен логично, в ней автор полностью отразила полученные собственные результаты и их научную новизну, практическую и социальную значимость.

Глава «Обсуждение» написана достаточно подробно. Автор всесторонне анализирует полученные данные, характеризует выявленные взаимосвязи и определяет перспективы дальнейших исследований. Выводы диссертации соответствуют поставленным задачам и полностью отражают полученные в научном исследовании результаты. Автореферат и 27 научных статей, опубликованных в рецензируемых ВАК РФ журналах, полностью отражают полученные диссертантом результаты исследования. Замечаний по выводам нет. Основные положения и практические рекомендации диссертации могут быть рекомендованы для внедрения в практическую деятельность радиотерапевтических и онкологических отделений, занимающихся лечением местно-распространённым раком молочной железы.

По ходу изучения работы, у меня есть следующее замечание: Термин «Местно-распространенный рак молочной железы, осложненный вторичным отеком» - неудачен, так как четко не разделяет какая форма РМЖ у пациента: узловая с симптомом «лимонной корки» или отечно-инфильтративная.

Кроме того, хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

- 1) В выводе №5 Вы анализируете результаты регионарной химиотерапии, в группе больных без операции. Какая была характеристика больных в группе «без операции»: метастатический РМЖ, отечно-инфильтративная или узловая форма РМЖ со вторичным отеком?
- 2) Были ли больные с отечно-инфильтративной формой РМЖ, которых удалось прооперировать после предоперационной химиотерапии/химиолучевой терапии?

Если такие больные были, повлияло ли на это применение Вашей методики регионарной химиотерапии в сочетании с лучевой терапией?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Маслюковой Елизаветы Александровны «Оптимизация комбинаций лучевого и лекарственного лечения у больных местнораспространённым раком молочной железы» является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований сформулированы научные положения, совокупность которых может быть квалифицирована как достижение в решении крупной научной проблемы.

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 сам автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности - 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

Заведующий кафедрой
госпитальной хирургии им. В.А.Оппеля
ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор

Топузов Э.Э.

Подпись Топузова Э.Э. заверяю проректор по учебной работе
ФГБОУ ВО «СЗГМУ им.И.И. Мечникова» Минздрава РФ
д.м.н. доцент Артюшкин С.А.

06.06.2018 г.

