

## ОТЗЫВ

официального оппонента, заведующего научным отделением радиационной онкологии и ядерной медицины федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук Новикова Сергея Николаевича 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

Лучевая терапия является важным компонентом радикальной терапии больных раком молочной железы. В настоящее время при лечении пациенток с локализованным T1-2N0M0 заболеванием широкое распространение получили программы гипофракционированной лучевой терапии. Безопасность и эффективность гипофракционированной лучевой терапии при облучении оставшейся ткани молочной железы после органосохраняющих операций доказана в проспективных многоцентровых исследованиях. Вместе с тем, возможности использования гипофракционированной лучевой терапии при необходимости облучения регионарных лимфоузлов и у больных местнораспространенным раком молочной железы после выполнения мастэктомии остаются практически не изученными. Серьезным препятствием на пути широкого внедрения схем гипофракционированной лучевой терапии является повышение кардиотоксичности при увеличении величины разовой дозы. Это проблема особенно актуальна у женщин с левосторонней локализацией опухолевого процесса. В настоящее время возможность облучения молочной железы с задержкой дыхания на вдохе может быть

важным шагом на пути снижения частоты радиоиндуцированных поражений миокарда и коронарных сосудов.

Лучевая терапия местнораспространённого рака молочной железы является обязательным компонентом лечения и может проводиться в различных вариантах. Облучение грудной стенки и зон регионарного метастазирования после модифицированной радикальной мастэктомии, предоперационная лучевая терапия при недостаточном эффекте от индукционной системной терапии, лучевая терапия по радикальной программе как самостоятельный вариант местного лечения. Поиск новых подходов, таких как сочетанное использование неoadъювантной регионарной химиотерапии и радиотерапии, для усиления локального воздействия и создание благоприятных условий для хирургического этапа лечения больных местнораспространённым РМЖ, осложненным вторичным отёком, является важной и актуальной задачей.

Снижение частоты и степени выраженности ранних лучевых реакций и уменьшение количества и тяжести поздних осложнений лучевого лечения рассматриваются в качестве неотъемлемого компонента современных радиотерапевтических программ. Предложенные автором пути снижения лучевых реакций и осложнений еще раз доказывают актуальность проделанной диссертационной работы.

Биологические особенности рака молочной железы оказывают достоверное влияние на прогноз заболевания и, в значительной степени, определяют выбор лечебной тактики. Одним из важных факторов прогноза, определяющих эффективность противоопухолевой терапии, в том числе лучевого лечения, является наличие стволовых раковых клеток, которые характеризуют многие биологические особенности опухоли и могут оказывать существенное влияние на чувствительность рака молочной железы к проводимой лучевой терапии.

Все вышесказанное свидетельствует об актуальности диссертационного исследования Елизаветы Александровны Маслюковой.

### **Научная новизна и достоверность исследования, теоретическая и практическая значимость**

Важным достоинством исследования Е. А. Маслюковой является то, что оно основывается на результатах анализа большого клинического материала – данных обследования и лечения 972 больных раком молочной железы. Несомненно, следует отметить длительные сроки наблюдения за пролеченными пациентками - медиана периода наблюдения составила 78 мес. Оба этих фактора, в сочетании с использованием современных методов статистической обработки материала, обеспечили основу для получения новых, достоверных, научно обоснованных данных, оказывающих существенное влияние на современную радиотерапевтическую практику. Несомненным подтверждением научной новизны проведенного исследования является полученные автором три патента на изобретение.

Впервые, на большом клиническом материале (488 больных раком молочной железы) получены доказательства равной эффективности и безопасности гипофракционированной лучевой терапии в сравнении со стандартными режимами облучения тогда, когда лучевая терапия использовалась как компонент комплексной противоопухолевой терапии больных местно-распространёнными формами рака молочной железы.

Автором разработана и внедрена в клиническую практику технология селективной артериальной масляной химиоэмболизации и/или химиоинфузии во внутреннюю и наружную грудные артерии, по результатам диагностической ангиографии. Проведен анализ эффективности и безопасности предложенной технологии в сочетании с лучевой терапией в режиме среднего фракционирования, при лечении 177 пациенток с местно-

распространённым раком молочной железы, осложненным вторичным отеком.

Кроме того, у женщин с левосторонней локализацией рака молочной железы, автор выполнила дозиметрический анализ возможностей технологии облучения с задержкой дыхания на глубоком вдохе по сравнению с стандартными методиками лучевой терапии рака молочной железы.

Следует особо отметить то, что на основании комплексного клинического и иммуногистохимического исследования опухолевой ткани у больных раком молочной железы Елизавета Александровна создала и опробовала прогностическую модель зависимости времени до прогрессирования заболевания и общей выживаемости от биологических опухолевых маркеров: степени злокачественности (G), индекса пролиферации (Ki-67), степени экспрессии рецепторов эстрогена (РЭ), прогестерона (РП), эпидермального фактора роста ErbB-2 (HER2-neu), а также, новых маркеров - селективного маркера опухолевых стволовых клеток альдегиддегидрогеназы 1 (ALDH1), рецептора-активатора ядерного фактора-кВ (RANK) и остеопротегерина (OPG).

В результате проведенного научного исследования были предложены новые комбинации лучевого и лекарственного лечения у больных местно-распространённым раком молочной железы, которые апробированы и внедрены в практику радиологического отделения ФГБУ РНЦ РХТ им .акад. А.М. Гранова.

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

Научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертационном исследовании Е.А. Маслюковой основаны на тщательном анализе большого клинического материала (972 больных раком молочной железы). Используемые для сравнения группы репрезентативны,

сопоставимы по основным клиническим параметрам. Статистический анализ выполнен в соответствии с современными научными требованиями. Обоснованность сделанных автором выводов подтверждается значительным временем наблюдения за больными – медиана периода наблюдения достигла 78 мес.

### **Личный вклад автора**

Автором обоснована актуальность и необходимость проведения научно-исследовательской работы, проанализированы результаты исследований, выполненных в России и за рубежом. Лечение большинства больных, вошедших в исследование, а также наблюдение за ними, осуществлено лично автором. Е.А. Маслюкова осуществляла набор клинического материала, создавала базу данных пролеченных больных, выполняла планирование и реализацию программ лучевой терапии рака молочной железы у пациенток, вошедших в исследование, участвовала в выполнении иммуногистохимических исследований, в том числе, в оценке микропрепаратов, самостоятельно проводила статистическую обработку полученных результатов.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 47 научных работ, из них в рецензируемых ВАК журналах 27. Получены патенты на изобретение №2639463 «Способ лечения острого лучевого эзофагита», №2626914 «Способ лечения местнораспространённого рака молочной железы с опухолевыми изъязвлениями кожи», № 2447913 «Способ лечения местнораспространённого рака молочной железы с опухолевыми изъязвлениями кожи».

### **Структура работы**

Диссертационная работа Маслюковой Елизаветы Александровны написана в монографическом стиле, состоит из введения, 3 глав, обсуждения, выводов,

практических рекомендаций, списка использованной литературы и сокращений. Текст иллюстрирован 69 таблицами, 114 рисунками. В работе цитируются данные 443 источников литературы (81 отечественных и 362 иностранных авторов). Во введении автор аргументирует актуальность избранной темы, формулирует цель и задачи своего исследования, обосновывает научную новизну и практическую значимость работы.

Цель исследования четко сформулирована. Задачи полностью раскрывают цель исследования. Замечаний нет.

Глава 1 «Обзор литературы» составляет 51 страницу текста, представляет собой детальный анализ литературных данных по рассматриваемой проблеме и содержит современную информацию о лечении местно-распространённого рака молочной железы, методиках лучевой терапии и осложнениях, связанных с ее использованием, факторов прогноза. Подробно рассмотрена проблема возможности регионарной химиоэмболизации и химиоинфузии в комбинированном лечении неоперабельных больных раком молочной железы. Приведены литературные данные по эффективности применения различных режимов фракционирования при лучевой терапии рака молочной железы и ее безопасности.

Обзор написан полно, хорошим литературным языком, информативен, характеризует автора как грамотного научного исследователя и клинициста. Представленные данные литературы не только освещают состояние проблемы в целом, но и обосновывают необходимость исследований, предпринятых автором. Замечаний к обзору литературы не имеется.

Глава 2 «Материалы и методы исследования» составляет 79 страниц текста, содержит подробную характеристику включенных в исследование больных и распределение их по группам. Приводится подробное описание использованных методик лучевой терапии, которые применялись в адьювантном и неадьювантном режиме. Клинической базой для изучения результатов комбинированного и комплексного лечения послужили данные

историй болезни, амбулаторных и лучевых карт 972 больных раком молочной железы, включенных в исследование. В основную анализируемую группу вошли 665 пациенток местно-распространённым раком молочной железы стадии T4N1-3M0, из них у 177 женщин имелись признаки вторичного отёка молочной железы.

Разработка мер профилактики лучевых реакций и осложнений проводилась в группе 200 больных раком молочной железы. Оценка влияния различных методик облучения на радиационную нагрузку на миокард, нисходящую коронарную артерию и ипсилатеральное легкое проводилась у 20 пациенток. Было проанализировано 160 дозиметрических планов. Для оценки влияния биологических особенностей опухоли на эффективность комбинированного лечения рака молочной железы была сформирована группа из 107 женщин. Изучалось прогностическое значение следующих биологических маркеров: ALDH1, RANK и OPG, степень экспрессии рецепторов эстрогена, рецепторов прогестерона, эпидермального фактора роста (HER2-neu), пролиферативной активности опухоли. Автором приведена детализированная информация относительно методов лечения больных раком молочной железы. Подробно представлены этапы предлучевой подготовки, включая современные рекомендации по оконтуриванию органов-мишеней и органов риска. Тщательно описаны технологии и методики 3D конформной лучевой терапии. Глава хорошо иллюстрирована, написана в академическом стиле, все положения изложены методично и грамотно, материалы главы свидетельствуют, что все предложенные методики современны.

В главе 3 «Результаты собственных исследований» представлены полученные автором научные данные. Во-первых, Е.А. Маслоковой проведен сравнительный анализ эффективности и безопасности послеоперационной лучевой терапии больных местнораспространённым раком молочной железы (T4N1-3M0) в режимах среднего и стандартного фракционирования дозы. Автором доказано, что по показателям общей и безрецидивной выживаемости,

локо-регионального контроля не отмечается достоверных отличий между женщинами, получавшими лечение в режиме гипофракционирования дозы и больными, прошедшими курс стандартной послеоперационной лучевой терапии. Риск возникновения отдалённых метастазов в изученных группах также не отличался.

Вместе с тем, фармако-экономический анализ, проведенный Елизаветой Александровной, показал, что значительное сокращение сроков лечения при использовании режима гипофракционирования дозы приводит к существенному снижению стоимости лечения, что подчеркивает важное социальное и экономическое значение полученных автором результатов.

Несомненный интерес имеют представленные автором данные о совместном использовании регионарной химиоперфузии и облучения у больных первично-неоперабельным местнораспространённым раком молочной железы, включая инфильтративно-отечные формы заболевания.

В работе изучены возможности неoadъювантной лучевой терапии с использованием среднего фракционирования дозы в комбинации с внутриартериальным селективным введением химиопрепаратов (химиоэмболизации и/или химиоинфузии) для лечения прогностически неблагоприятного рака молочной железы, осложненного вторичным отёком. Полученные результаты доказывают высокую эффективность регионарной химиотерапии в сочетании с облучением. Эта комбинация позволила достоверно повысить показатели общей и безрецидивной выживаемости больных местно-распространённым раком молочной железы. Кроме того, автор доказала, что у больных с операбельным раком молочной железы выполнение мастэктомии является обязательным компонентом радикального лечения.

В разделе, посвященном лучевым повреждениям нормальных тканей, Е.А. Маслюковой представлен опыт местного использования коллегеля с



инкорпорированными лекарственными препаратами. Показано, что профилактическое применение подобных композитов обеспечивает снижение частоты развития ранних лучевых реакций и сокращение сроков регенерации облучённых нормальных тканей.

Практический и научный интерес представляет выполненный Е.А. Маслюковой анализ дозиметрических планов, созданных для проведения лучевой терапии с задержкой дыхания на вдохе у пациенток с левосторонней локализацией рака молочной железы. Полученные данные указывают на возможность значительного снижения радиационной нагрузки на сердце и коронарные сосуды при применении указанной технологии облучения.

В разделе, посвященном анализу прогностического значения различных иммуногистохимических маркеров у больных раком молочной железы, автором установлено, что для при определении прогноза заболевания информация о биологических подтипах рака молочной железы может быть расширена с помощью дополнительных характеристик биологического поведения рака молочной железы: экспрессии альдегиддегидрогеназы 1, рецептора-активатора ядерного фактора-кВ и остеопротегерина.

Таким образом, в третьей главе подробно отражены собственные результаты, полученные автором. Принимая во внимание многообразие задач и массивность использованного клинического и лабораторного материала можно сказать, что указанный раздел диссертационной работы состоит из нескольких отдельных глав, объединенных в единое целое. Подобное представление результатов не снижает научной и практической ценности работы.

Глава «Обсуждение» написана достаточно лаконично. В ней представлен обобщенный анализ выполненной работы, проведено сравнение полученных результатов с данными литературы. Выводы диссертации логично вытекают из результатов исследования, полностью отражают его содержание и научную новизну проведенной работы.

Основные положения диссертации могут быть рекомендованы к использованию в преподавательской деятельности кафедр радиотерапии и онкологии, к внедрению в практическую деятельность радиотерапевтических и онкологических стационаров. Содержание автореферата соответствует тексту диссертационной работы. В автореферате имеются грамматические и стилистические погрешности, что, в целом, не влияет на положительную оценку работы.

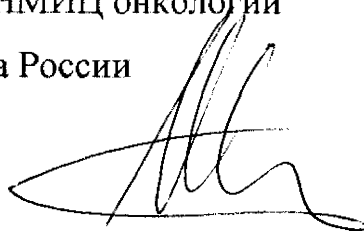
### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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 решение крупной проблемы клинической радиологии и онкологии.

В целом, по своей актуальности, научной новизне и практической значимости результатов, полученных на современном методологическом уровне, 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 научным отделением радиационной онкологии  
и ядерной медицины ФГБУ «НМИЦ онкологии  
им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

Доктор медицинских наук

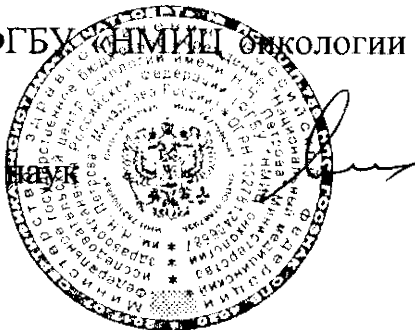


С.Н. Новиков

Подпись д.м.н. Новикова С.Н. «ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава  
России

доктор медицинских наук



Е.В. Демин

197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д.68

Тел.: (812) 439-95-15. Факс: (812) 536-89-47 Эл, почта: oncol@rion.spb.ru

*06.06.2018 г.*