

«УТВЕРЖДАЮ»

И.о. директора ФГБУ «НИИ онкологии им.
Н.Н. Петрова» Минздрава РФ,
доктор медицинских наук, профессор




А.М. Щербаков

«08» июня 2017 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

**Федерального государственного бюджетного учреждения
«Научно-исследовательский институт онкологии им. Н. Н. Петрова»**

Министерства здравоохранения Российской Федерации

о научно-практической значимости диссертации

Одинцовой Светланы Валентиновны

«Роль регионарной химиотерапии в комбинированном лечении пациенток

с вторично-отечным раком молочной железы»,

представленной на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук по специальностям:

14.01.12 – онкология,

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

Актуальность темы выполненной работы

Актуальность темы диссертации не вызывает сомнения, так как рак молочной железы (РМЖ) является социально-значимым заболеванием и по-прежнему лидирует в структуре онкологической заболеваемости и смертности во всем мире. Местно-распространенный РМЖ, сопровождающийся вторичным отеком кожи, выделяют в особую клинико-морфологическую форму. Данный вид РМЖ считается одним из наиболее агрессивных вариантов местно-распространенной опухоли и характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом. Общая 5-летняя выживаемость больных данной подгруппы, по мнению различных авторов, колеблется от 10% до 50%.

У больных местно-распространенным РМЖ, сопровождающимся вторичным отеком кожи, до конца не ясна последовательность применения системного лекарственного лечения (химиотерапии, таргетной терапии, гормонотерапии) и методов локального контроля (лучевой терапии лечения, хирургического лечения). Представляет определенный интерес сочетанное применение лучевой терапии, химиотерапии с обеспечением постоянной высокой концентрации цитостатического агента в опухоли. Дальнейшее изучение новых подходов к комплексному лечению местно-распространенного РМЖ, включающему методику селективной артериальной масляной химиоэмболизации и/или химиоинфузии грудных артерий в комбинации с химиолучевой терапией должно значительно улучшить показатели выживаемости данной категории больных.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертация является завершенным научным исследованием, которое было выполнено, за период с 2000 по 2014 гг, на базах РНЦРХТ, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова и Архангельского областного клинического онкологического диспансера. Научные положения диссертации соответствуют пунктам паспорта научной специальности 14.01.12 – онкология и 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

Достоверность полученных результатов и выводов не вызывает сомнения. Проанализированы данные, включающие сведения об 930 больных местно-распространенным РМЖ. Все пациентки, принимавшие участие в исследовании, подписывали информированное согласие на основе ознакомления. План и протокол исследования были рассмотрены и одобрены на заседании Этического комитета

Министерства здравоохранения Российской Федерации. После установления диагноза пациенткам исследуемой группы было проведено комбинированное лечение, которое включало внутриартериальную масляную химиоэмболизацию или химиоинфузию (патент РФ №2177349), с последующей лучевой терапией, системным лекарственным противоопухолевым лечением и операцией. Пациенткам контрольной группы проводили химиотерапию с таргетной терапией по показаниям, гормонотерапию с последующей лучевой терапией и оперативным лечением. В результате исследования было получено статистически значимое увеличение 5-летней бессобытийной выживаемости в исследуемой группе по сравнению с группой контроля.

Личный вклад соискателя состоит в участии на всех этапах проведения исследования и непосредственном участии в получении исходных данных. Автор освоил представленные методики и самостоятельно вела больных.

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, соответствуют поставленной цели и задачам и представляют большой научный и клинический интерес. Положения диссертационной работы вытекают из результатов и являются обоснованными и взвешенными. Для статистической обработки полученных результатов применялись как методы непараметрической, так и параметрической статистики. Обработка данных осуществлялась при помощи современных статистических программ.

Результаты работы обсуждались на конгрессах и конференциях, в том числе на II Ежегодном конгрессе Российского общества онкомамологов в сентябре (2015 г), Школе интервенционной маммологии ноябрь (2016 г.) и IX Невском радиологическом форуме апрель (2017 г.). По теме диссертации опубликованы 14 печатные работы, из них 9 - в ведущих рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Научная новизна диссертационного исследования

В ходе проведенных клинических исследований были получены новые данные, представляющие научный интерес об эффективности комбинированного лечения больных вторично – отечным раком молочной железы (ВОРМЖ) путем применения регионарной химиотерапии (РХТ) внутренней и наружной грудных артерий с последующей радикальной лучевой терапией (ЛТ) и химиотерапией (ХТ). Разработана методика селективной артериальной масляной химиоэмболизации и/или химиоинфузии внутренней и наружной грудных артерий по результатам диагностической ангиографии. Доказана безопасность комбинированного химиолучевого лечения в сочетании с РХТ в лечении

больных с ВОРМЖ. Проведена оценка эффективности комбинированной химиолучевой терапии (являющейся стандартом лечения) с химиолучевой терапией с применением РХТ.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные соискателем результаты, научные положения и практические рекомендации внедрены в практику ФГБУ «РНЦРХТ» Минздрава РФ. Применение метиленового синего (введение его в наружную или внутреннюю грудные артерии) при гиповаскулярном типе позволяет предположить источник кровоснабжения опухоли. При распределении метиленового синего вне зоны опухоли целесообразно использовать перераспределительную эмболизацию металлическими спиралями дистальной части внутренней грудной артерии. При множественном типе кровоснабжения рекомендуется использовать химиоинфузию в подключичную артерию с пережатием манжетой плеча ниже отхождения ветвей, кровоснабжающих опухоль на время введения цитостатика.

Разработанный способ лечения больных ВОРМЖ с применением РХТ и последующей ЛТ и ХТ достоверно увеличивает общую и безрецидивную выживаемость больных ВОРМЖ, что дает основание рекомендовать эту методику к использованию в клинической практике.

Общая характеристика работы

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация написана грамотным литературным языком. Работа построена традиционно, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, иллюстрирована 21 таблицами и 20 рисунками. Диссертация изложена на 113 страницах печатного текста. Библиографический указатель содержит ссылки на работы 92 русскоязычных и 82 зарубежных авторов.

В введении раскрыта актуальность выбранной темы и обоснована необходимость проведения данного исследования. Цель и задачи сформулированы четко. Научная новизна и практическая значимость не вызывают сомнений. Задачи и положения выносимые на защиту четко и конкретно сформулированы, что дает возможность судить о значимости работы.

В обзоре литературы (**глава №1**) обращено внимание на противоречивость мнений ряда авторов по формулировке понятия и определения отечного РМЖ. Автором дается развернутый анализ большого количества отечественных и иностранных источников.

Представлен анализ результатов лечения при использовании хирургического, химиотерапевтического, лучевого лечения и комбинации данных методов у больных ВОРМЖ. Аргументировано определяются проблемные вопросы и обосновывается необходимость разработки новых методик лечения данной категории больных. Анализ литературных данных фактически позволил автору сформулировать цели и задачи собственного исследования.

Глава №2 («Материалы и методы исследования») содержит дизайн исследования. В данной главе также представлена общая характеристика клинического материала, включающая данные о 192 больных верифицированным РМЖ, получавших химиотерапевтическое лечение с 2009 по 2013 гг. Во второй главе представлены материалы и методы исследования. Объем материала достаточен, для анализа отобраны данные 90 больных, которые были распределены в две группы. В исследуемой группе проводили селективную внутриартериальную полихимиотерапию с последующей радикальной лучевой терапией у 30 пациенток с первично-неоперабельным (Т4b) ВОРМЖ. Контрольную группу составили 60 больных первично-неоперабельным (Т4b) ВОРМЖ, которые получали стандартное химиолучевое лечение. В связи с выраженной гетерогенностью рака молочной железы, влияющей на прогноз выживаемости, в контрольную группу отбирали пациенток по принципу биологических пар – на одну пациентку исследуемой группы подбирали из архива две пациентки данного биологического типа в группу контроля. В этой же главе подробно описаны методика выполнения эндоваскулярного вмешательства, подготовка больных, методика проведенной лучевой терапии, оперативного вмешательства.

Согласно иммуногистохимическим характеристикам, все больные были распределены на биологические подтипы. Параметр Ki 67 определялся не у всех больных, поэтому подгруппы Люминальный А и Люминальный В были объединены в одну группу так называемых люминальных раков. При этом Люминальный А и Люминальный В подтипы предусматривают различные подходы в неоадьювантной лекарственной терапии (выбор, как правило, осуществляется между гормонотерапией и химиотерапией).

Особое внимание в диссертационном исследовании тщательной разработке методики селективной артериальной масляной химиоэмболизации и/или химиоинфузии внутренней и наружной грудных артерий по результатам диагностической ангиографии как перспективного метода комбинированного лечения ВОРМЖ больных.

Для ангиографии применяли чрезбедренную катетеризацию по Сельдингеру висцеральными катетерами диаметром 4–5 F (1 F=0,3 мм). Из проводников наиболее часто применяли G-образные, прямые диаметром 0,88–0,95 мм, а также гидрофильные. Для

суперселективной катетеризации использовали 2,5F микрокатетеры. Катетер 5F (1F=0,33) устанавливали в подключичной артерии и выполняли ангиографию. На снимках оценивали источники кровоснабжения молочной железы и опухоли. После этого выполняли селективную катетеризацию внутренней и (или) латеральной грудной артерий тем же катетером или микрокатетером 2,5F. При отсутствии явной неоваскуляризации и множестве ветвей после селективной ангиографии в тот же катетер вводили 2–3 мл раствора метиленового синего. Благодаря этому приему через 15–20 сек кожа грудной стенки и ткань молочной железы окрашивались в синий цвет, что позволяло судить о преимуществах кровоснабжения «зоны интереса» из той или иной артерии.

Показанием к перераспределительной эмболизации служило значительное нецелевое распределение метиленового синего вне проекции опухоли (как правило, в коже грудной и/или брюшной стенки ниже МЖ). В этом случае диагностический катетер или микрокатетер проводили в отделы внутренней грудной артерии, расположенные дистальнее ветвей к молочной железе, и осуществляли их эмболизацию спиралями или миниспиралями.

При кровоснабжении из одного или двух сосудов выполняли их химиоэмболизацию (ХЭ), при наличии множественных источников кровоснабжения – химиоинфузию (ХИ) из подключичной артерии с пережатием последней манометрической манжетой дистальнее отхождения латеральной грудной артерии. После определения питающего опухоль сосуда осуществляли регионарное введение химиопрепаратов по схеме CMF (n=13) или AT (n=17): масляная ХЭ (n=11), ХИ (n=10) или сочетание ХЭ и ХИ (n=9) внутренней и/или наружной грудных артерий с использованием 50 мг метотрексата, 1000 мг 5-фторурацила, смешанных с 2–5 мл липиодола, в другой группе – 80–100 мг таксотера и 2–5 мл липиодола. Остальные дозы цитостатиков вводили системно, с учетом площади поверхности тела пациентки.

Через 1 сутки после ХЭ/ХИ начинали ЛТ. При радикальной ЛТ в облучаемый объем включали пораженную молочную железу с подлежащими тканями грудной стенки, а также группы аксиллярных, парастернальных и надключичных лимфоузлов, расположенных со стороны поражения. Подготовку к дистанционной ЛТ в режиме 3D начинали с иммобилизации пациентки на КТ-установке в положении руки за головой. Рентгенпозитивные катетеры и маркеры использовали для визуализации пальпируемых желез и производили разметку. КТ-изображения выполнялись от уровня средней трети шеи до середины живота с интервалами 3–5 мм и последовательно передавались в компьютерную систему планирования. Суммарную очаговую дозу на область молочной железы довели до 45–48 Гр, разовая доза за фракцию – 3 Гр, эквивалентная доза

составила 60 Гр. На область регионарных лимфоузлов суммарная эквивалентная доза составила 46–48 Гр.

Через 2–3 недели после окончания ЛТ проводили ХТ по схеме CMF или по схеме АТ в стандартных дозировках. Пациентки контрольной группы получали аналогичную системную химиотерапию по указанным выше схемам.

В третьей главе подробно представлены отдаленные результаты комбинированного лечения в исследуемой и контрольной группах.

Отмечено, что диагностическая ангиография является важной составляющей рентгенэндоваскулярного вмешательства при вторично-отечном РМЖ. Данная методика позволяет получить необходимую информацию о сосудистой архитектонике железы и особенностях кровоснабжения опухоли, что определяет выбор методики: химиоэмболизации, химиоинфузии и их сочетания. Использование комбинации регионарной химиотерапии с химиолучевой терапией статистически значительно увеличило частоту объективных ответов (90% в исследуемой группе, 71,7% в контрольной группе, $p < 0,05$), что позволило перевести опухоль в операбельное состояние во всех случаях.

Сочетание регионарной химиотерапии с химиолучевой терапией и оперативным лечением позволило достичь более высоких показателей безрецидивной выживаемости в течение пяти лет: в исследуемой группе – 62% по сравнению с контрольной группой – 38% ($p < 0,05$). Частота возникновения местного рецидива статистически не различалась в исследуемой и контрольной группах, однако время до возникновения местного рецидива было статистически значительно меньше в группе контроля ($p < 0,05$).

Комбинация регионарной химиотерапии с химиолучевой терапией позволила достигнуть увеличения одно-, двух- и трехлетней выживаемости до 96%, 82% и 63% соответственно, что статистически значительно выше, чем показатели в контрольной группе – 92%, 67%, и 43% соответственно ($p < 0,05$).

Доказано, что предложенный метод лечения обладает приемлемым профилем токсичности. Осложнения данной методики лечения являются типичными для системной химиотерапии, радикальной лучевой терапии и не превышают их по количественным показателям. Разработанные меры профилактики позволяют избежать серьезных осложнений и улучшают качество жизни у данной категории пациенток.

Внутриартериальная химиоэмболизация или химиоинфузия в сочетании с лучевой и лекарственной терапией является эффективным методом лечения и может использоваться как элемент комплексной терапии больных вторично-отечным РМЖ.

Таким образом, автором проанализировано наличие и частота осложнений при использовании комбинированной химиолучевой терапии в сочетании с РХТ. Было

показано, что в результате применения данной методики удалось значимо улучшить показатели общей и безрецидивной выживаемости пациенток с ВОРМЖ, без увеличения частоты осложнений.

В **заключении** автором приведено критическое сопоставление собственных и литературных данных. Даны четкие практические рекомендации. Автореферат отражает основные положения диссертации. Список литературы полностью соответствует тексту. В тексте диссертации и автореферата встречаются опечатки. В целом работа заслуживает положительной оценки.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет.

Вопросы:

Важной особенностью РМЖ является его биологическая гетерогенность в пределах одного гистологического типа и стадии заболевания. Прогресс молекулярной генетики позволил детализировать биологические характеристики РМЖ и выделить ряд основных генетических подтипов РМЖ: люминальный А и В, HER2-экспрессирующий, базально-подобный; для каждого из этих подтипов имеются иммуногистохимические «суррогатные» аналоги. Неоадьювантное лекарственное лечение - стандарт местно-распространенного РМЖ. При этом полный патоморфологический ответ (pCR) на неоадьювантное системное лечение считается «суррогатным» маркером улучшения показателей выживаемости больных с потенциально операбельным местно-распространенным РМЖ.

Для больных каким биологическим подтипом вторично-отечного РМЖ отмечена наибольшая чувствительность к неоадьювантному лекарственному лечению с достижением полного патоморфологического ответа?

У больных вторично-отечного РМЖ с каким биологическим подтипом отмечена наибольшая эффективность комбинации регионарной химиотерапии с химиолучевой терапией?

Заключение

Диссертационная работа Одинцовой Светланы Валентиновны «Роль регионарной химиотерапии в комбинированном лечении пациенток с вторично-отечным раком молочной железы», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.12 – онкология, 14.01.13 – лучевая

диагностика, лучевая терапия, является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук Жабиной Разифы Мидхатовны и доктора медицинских наук Поликарпова Алексея Александровича, решающей актуальную научную задачу – повышение эффективности комбинированного лечения больных вторично-отечным раком молочной железы путем применения регионарной химиотерапии (химиоэмболизации и/или химиоинфузии) с последующей радикальной лучевой терапией и химиотерапией.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ему искомой степени по специальностям: 14.01.12 – онкология, 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

Отзыв на кандидатскую диссертацию Одинцовой Светланы Валентиновны обсужден и утвержден на заседании Ученого совета Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №4 от 16 мая 2017 года).

Заведующий научным отделом – ведущий научный сотрудник
научного отдела инновационных методов терапевтической
онкологии и реабилитации ФГБУ «НИИ онкологии
им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ,
доктор медицинских наук _____

Т.Ю. Семиглазова

Заведующий научным отделением – ведущий
научный сотрудник научного отделения радиационной
онкологии и ядерной медицины ФГБУ «НИИ онкологии
им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ,
доктор медицинских наук _____

С.Н. Новиков

Адрес: 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный,
ул. Ленинградская, дом 68. Телефон: (812) 439-95-15.
Факс: (812) 596-89-47.

Эл. почта: oncl@rion.spb.ru

Web-сайт: <https://www.niioncologii.ru/>

