

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук,

**Чуприк-Малиновской Татьяны Петровны на диссертационную работу
Тимошкиной Екатерины Валерьевны «Разработка рациональной тактики
лучевой терапии при различных вариантах реконструктивно-пластических
операций у больных раком молочной железы», представленную на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 –
онкология, 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.**

Актуальность темы

Имеющиеся в литературе сведения свидетельствуют об устойчивой тенденции к увеличению показателей заболеваемости населения раком молочной железы, как в России, так и в мире. Наряду с широким применением органосохраняющих операций при раке молочной железы, мастэктомия используется для лечения местно-распространенных, мультицентрических форм опухолей. Одномоментная реконструкция молочной железы после радикальной мастэктомии общепризнанно является неотъемлемой частью лечения и важным этапом реабилитации больных женщин. Несмотря на значительный опыт выполнения реконструкций молочной железы с применением аллопротезов и /или собственных тканей в различных комбинациях с операцией, сохраняются вопросы, связанные с развитием осложнений, в том числе и после адьювантной химио или лучевой терапии.

Лечение рака молочной железы требует комплексного подхода, реализуемого путём работы мультидисциплинарной команды, включающей хирурга, химиотерапевта и радиотерапевта.

Необходимость проведения лучевой терапии больным раком молочной железы с местно-распространёнными стадиями заболевания подтверждена многочисленными рандомизированными исследованиями, и в современных клинических руководствах чётко определена роль лучевого лечения, дозы лучевого воздействия и облучаемые объёмы. Сложности с назначением лучевой

терапии возникают в случае выполнения подкожной мастэктомии (с одновременной или отсроченной установкой синтетических протезов или реконструкции собственными тканями), поскольку известны данные о возможном наличии резидуальной ткани в коже, в подсосковой области, особенно, при распространенном опухолевом процессе.

Существует ряд серьёзных вопросов, по которым по-прежнему нет единых рекомендаций. Так, после проведения одномоментной реконструктивной операции меняется геометрия грудной стенки, что требует применения большего объёма лучевого воздействия, нежели в случае выполнения только радикальной мастэктомии, и может привести к увеличению дозной нагрузки на такие органы риска, как лёгкое, сердце и контралатеральная молочная железа. Сохранение гомогенного распределения дозы в облучаемых областях и защиту критических структур возможно реализовать путём грамотного применения современных методик конформной лучевой терапии.

Кроме того, существует риск развития поздних лучевых повреждений со стороны кожи и мягких тканей, которые в конечном итоге приводят к неудовлетворительному косметическому эффекту и необходимости повторной операции. Тщательное планирование лучевого этапа лечения с применением современных технологий конформной лучевой терапии- важный этап, способствующий снижению частоты и выраженности поздних лучевых повреждений кожи и мягких тканей. В тоже время больным раком молочной железы требуется назначение комплекса профилактических мер как на период проведения лучевого лечения, так и по его завершению. На данный момент не существует общепринятых рекомендаций по сопроводительной терапии во время проведения лучевой терапии или же они несут достаточно низкий уровень достоверности. Необходим поиск стратегий лечения и профилактики постлучевых осложнений.

Диссертационная работа Е.В. Тимошкиной, безусловна, актуальна и своевременна, поскольку посвящена вопросам оптимизации использования современных методик лучевого лечения у больных раком молочной железы при

различных вариантах реконструктивно-пластических операций. Разработка новых вариантов профилактики лучевых повреждений со стороны кожи и мягких тканей передней грудной стенки и реконструированной молочной железы позволит уменьшить число осложнений и улучшить качество жизни больных.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, достоверность полученных результатов

В диссертационной работе Тимошкиной Е.В., на основе теоретических положений по данным литературы, собственных размышлений, представлены результаты лечения 137 больных раком молочной железы с подробным описанием клинико-морфологических характеристик, этапов комплексного лечения, методик лечения. Проведен анализ онкологических результатов лечения, оценены и описаны ранние и поздние лучевые реакции. Обработка материала проведена с применением комплекса современных статистических методов. Выводы соответствуют поставленным задачам. Представленный объем материала и его качество являются достаточными для решения поставленных задач, обеспечивают достоверность результатов исследования, сформулированных выводов. Таким образом, достоверность полученных автором результатов сомнений не вызывает.

Научная новизна исследования

В рамках данной работы убедительно показано, что комплексная программа лечения больных с выполнением реконструктивно-пластических операций высокоэффективна, показатели 3-х летней общей и безрецидивной выживаемости соответствуют 93% и 80%. Использованная автором методика предлучевой топометрической подготовки и применение современных методик конформной лучевой терапии позволяют снизить дозную нагрузку на критические структуры.

Автором впервые проведена оценка частоты и выраженности негативных последствий лучевой терапии в зависимости от различных типов реконструктивно-пластических операций и последовательности реконструктивного и лучевого этапов лечения. Впервые разработаны

комплексные профилактические меры, позволяющие снизить частоту и выраженность поздних лучевых повреждений со стороны кожи и мягких тканей передней грудной стенки, реконструированной молочной железы и, тем самым, обеспечить хороший и отличный эстетический эффект при различных вариантах последовательности этапов комплексного лечения и типов реконструктивно-пластиических операций у больных раком молочной железы.

Практическая значимость результатов исследования

В диссертации убедительно продемонстрировано, что применение современных методик лучевой терапии (использование 3D конформной технологии лучевого воздействия, планирование и оценка изодозного распределения в специализированных компьютерных программах, лечение на глубоком вдохе под контролем дыхательных движений) способствует сохранению высоких онкологических результатов лечения больных раком молочной железы с различными вариантами реконструктивно-пластиических операций, и не приводит к увеличению поздних лучевых повреждений со стороны критических структур. Предложенный комплекс медикаментозных и немедикаментозных профилактических мер позволяет снизить частоту осложнений, особенно значимой степени, со стороны кожи и мягких тканей облучаемых областей и может быть рекомендован для клинического использования.

Оценка содержания диссертации

Диссертация представлена на 166 страницах и содержит следующие разделы: введение, 4 главы (обзор литературы, материалы и методы, результаты проведенного комплексного лечения больных, ранние и поздние лучевые повреждения и их профилактика), заключение, выводы, практические рекомендации, приложения, список терминов и сокращений, список литературы. Работа проиллюстрирована 36 таблицами и 53 рисунками. Перечень использованной литературы включает 133 источника, из которых 13 – отечественных и 120 – зарубежных.

Во введении Тимошкиной Е.В. отражена актуальность вопросов, ставших основой для проведения данного исследования: необходимость применения современных методик планирования и проведения лучевого лечения у больных раком молочной железы с различными вариантами реконструктивно-пластиических операций, поиск профилактических мер для снижения частоты развития осложнений.

Цель работы сформулирована следующим образом: «Улучшить качество жизни больных раком молочной железы с сохранением высокой противоопухолевой эффективности и уменьшить вероятность возникновения осложнений путём рационального применения современных методик лучевой терапии, определения последовательности применения лучевого и хирургического реконструктивно-пластического этапов комплексного лечения, разработки средств и методов профилактики осложнений». В соответствии с поставленной целью исследования сформулированы задачи исследования. На наш взгляд, цель исследования можно было бы сформулировать более четко и не так многословно.

В главе 1 «обзор литературы» диссертации автор подробно освещает исторические аспекты лечения рака молочной железы, типы реконструктивно-пластиических операций, их преимущества и недостатки. Подробно описаны осложнения в зависимости от типа реконструктивной операции, а также осложнения от других этапов комплексного лечения. Особое внимание удалено поздним лучевым повреждениям. Проанализированы осложнения лучевого лечения при разных типах и сроках реконструктивно-пластической операции и методы их профилактики.

Диссертант показывает глубокое знание изучаемых проблем, приводит данные современной литературы, подчеркивает существующие противоречия и актуальные, нерешенные аспекты, на которых и строится обоснование выполненного исследования, акцентирует внимание на основных дискуссионных

и недостаточно изученных вопросах лучевого лечения данной группы больных. Обзор написан хорошим научным и литературным языком.

В главе 2 «Материалы и методы» представлено подробное описание клинических и морфологических характеристик, этапов лечения включённых в исследование 137 больных раком молочной железы. Исследованы две группы больных – 87 – основная, где были использованы различные варианты реконструктивно-пластических операций и контрольная- 50 больных раком молочной железы, которым выполнена мастэктомия. Проведено сопоставление основных и контрольной групп по клинико-морфологическим характеристикам, убедительно показана их однородность. Анализируемые данные представлены в том числе в виде графиков и таблиц. Отмеченные некоторые стилистические погрешности (стр. 20) легко устранимы.

Заслуживает внимания описание этапов и особенностей предлучевой топометрической подготовки. Раздел написан очень подробно, с сохранением этапности проведения подготовки пациентов к лучевому лечению, богато иллюстрирован.

Глава 3 «Непосредственные результаты лечения больных» диссертации посвящена оценке онкологических результатов лечения больных раком молочной железы. В главе рассмотрены онкологические результаты в зависимости от стадии заболевания, гистологического типа опухоли и молекулярного подтипа. Отдельно описаны результаты в каждой из основных подгрупп в зависимости от типа реконструктивно-пластической операции и в контрольной группе. Важно отметить, что независимо от характера операции назначение химио и лучевой терапии осуществлялось в соответствии с распространённостью процесса по принятым стандартам. Проведена сравнительная оценка общей выживаемости и выживаемости без признаков заболевания. С учетом небольшого срока наблюдения, следует осторожно относится к результатам трехлетней выживаемости (общей и безрецидивной), тем более, что есть малочисленные группы больных (14 больных), у которых оценены результаты после отсроченной реконструктивно- пластической операции. По этой же причине, видимо,

представлены невысокие результаты лечения у больных с люминальным подтипов А в сравнении с результатами в группе с трижды негативным подтипов. Следует отметить, что данный углубленный анализ выживаемости в зависимости от стадии и молекулярного подтипа опухоли хотя и не является целью данного исследования, но в данном случае диссертант пытается выявить основные факторы, влияющие на ближайшие и отдаленные результаты лечения. Следует отметить, что однофакторный анализ вряд ли продемонстрирует достоверные отличия в анализируемых группах больных. На основе полученных данных автором показано, что результаты лечения больных с группе с реконструктивно – пластическим этапом не отличаются от таковых в группе больных с мастэктомией. 3-летняя выживаемость составила соответственно 95% и 96%, безрецидивная – 92% и 80%. Важно отметить также, что независимо от метода лечения частота местных рецидивов в зоне операции невелика и составила 2%. В группе после реконструктивно-пластических операций рецидивы отмечены у 3 пациенток (3.4%), в группе с мастэктомией ни в одном случае не наблюдался местный рецидив. В то же время, прогрессирование заболевания (отдаленные метастазы в легкие, кости, головной мозг) отмечено в 20% случаев. При выполнении реконструктивно-пластических операций прогрессирование зарегистрировано у 20 больных - 23% и у 8 (16%) после мастэктомии, что обусловлено распространенностью процесса. В конце главы автор справедливо подчеркивает, что выбор методики реконструктивно- пластической операции определяется как локализацией и распространностью первичной опухоли, размерами молочной железы, так и необходимостью дальнейшей терапии. С косметической точки зрения более привлекательной видится методика одновременной реконструкции молочной железы комбинированным способом.

В главе 4 «Ранние и поздние лучевые повреждения» диссертации автор очень подробно оценивает частоту и выраженность ранних и поздних лучевых повреждений со стороны критических структур – кожи и мягких тканей, слизистой оболочки глотки, лёгких, сердца. Общая частота постлучевых осложнений составила 15% (13 пациенток). Сравнительный анализ в

анализируемых группах не показал достоверных различий, так, при выполнении реконструктивной операции с использованием синтетических материалов осложнения наблюдались в 19%, при отсроченной операции в 21% наблюдений. Капсуллярная контрактура по Backer выявлена у 9 больных, но при этом, следует отметить, что у 4 из них –выявлена III -IV степень повреждения, что потребовало хирургическую коррекцию. Автор показал, что нет статистически значимого влияния методики реконструктивной операции на данное осложнение, в то же время возможно отрицательное воздействие таких факторов, как возраст, стадия, назначение тамоксифена, что согласуется с данными литературы. В 1 случае (7%) отмечен краевой некроз тканей около импланта.

В соответствующих разделах проведена сравнительная оценка дозной нагрузки на такие органы риска, как сердце и лёгкие. Изучено влияние дыхания в процессе облучения, т.е. проводилось ли лечение на глубоком вдохе или же на свободном дыхании. Выявлены факторы, способствующие возникновению лучевых пульмонитов. Повреждение легочной ткани выявлено у 8 больных (9%) в сроки от 2 до 8 месяцев. У 3 больных- отмечены признаки клинически значимого пульмонита. Автор представила подробный анализ гистограмм, подчеркивая решающее значение лучевой нагрузки на весь объем ипсалатерального легкого и обоих легких. В группе мастэктомии пульмониты были выявлены у 6 больных (12%), но не было клинически значимой симптоматики.

Изучена возможность снижения вероятности развития лучевых реакций со стороны лёгких, кожи и мягких тканей контралатеральной молочной железы, за счет временной эвакуации жидкостного содержимого из экспандера, показано, что уменьшение объема молочной железы, изменение ее контура приводит к улучшению распределения доз при сохранении гомогенности облучения в объемах CTV и PTV. При анализе частоты осложнений со стороны сердца автором показано, что дозная нагрузка на сердце не превышала рекомендаций Quantec, и применение методики облучения на глубоком вдохе может способствовать снижению дозы на сердечную мышцу.

Интересен раздел профилактики постлучевых изменений кожи и мягких тканей путем использования медикаментозной терапии и применения лазерного инфракрасного излучения с различной энергией. Автор приводит теоретическое обоснование данных методик, подчеркивая важную роль антиоксидантной терапии, аппликаций актовегина с димексидом, использование пентоксифиллина как средства, уменьшающего процессы фиброзирования, показывает их эффективность в клинической практике. Использование низкоэнергетического лазерного излучения красного и инфракрасного диапазонов (длина волны 630-650 и 800-900нм соответственно) способствует профилактике воспаления в области импланта. Анализ дозы развития эпидермита кожи в зоне облучения показал достоверное положительное влияние лазеротерапии на профилактику ранних и поздних лучевых повреждений ($p=0.003$). Отдельный подраздел посвящен оценке качества жизни согласно данным анкетирования с помощью опросников. Показано, что больные после одномоментной реконструктивно-пластиической операции оценивают различные аспекты своей жизнедеятельности и качество жизни в целом достоверно выше, нежели больные после радикальной мастэктомии. Также показано, что высокие оценки собственного качества жизни сохраняются на протяжении длительного времени.

В заключении диссертационной работы кратко изложены основные этапы исследования. Резюмируя, Тимошкина Е.В., подчеркивает, что для достижения высоких онкологических и косметических результатов у больных раком молочной железы, получающих комплексное лечение, включающее реконструктивно-пластиическую операцию, лучевую терапию, химиотерапию и\или гормонотерапию, целесообразно ориентироваться на факторы прогноза, такие как возраст пациентки, стадия заболевания, гистологический и молекулярный подтип, наличие мутаций в генах BRCA1, BRCA2 и СНЕК. В случае наличия значительного количества неблагоприятных прогностических факторов предпочтительно проводить реконструктивно-пластиическую операцию в отсроченном варианте с целью установления стойкой ремиссии у пациентки. Напротив, при благоприятном прогнозе и ранней стадии заболевания, когда

существует возможность выполнить подкожную мастэктомию, предпочтительна одномоментная реконструкция молочной железы с целью обеспечения качества жизни путём оказания благоприятного психоэмоционального эффекта.

Выводы и практические рекомендации изложены четко, соответствуют поставленным задачам исследования, полностью раскрывают суть представленного исследования. Автореферат и опубликованные научные работы в количестве 5 в журналах ВАК РФ отражают в полном объеме результаты проведенного исследования.

Заключение

Диссертационная работа Тимошкиной Екатерины Валерьевны «Разработка рациональной тактики лучевой терапии при различных вариантах реконструктивно-пластических операций у больных раком молочной железы», имеет не только большое научное значение, но и вносит значимый вклад в практическую онкологию и лучевую терапию. Диссертация является законченным самостоятельным научно-квалификационным трудом, в котором содержится анализ собственного опыта лечения 137 больных раком молочной железы с различными вариантами реконструктивно-пластических операций, или мастэктомии. Сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения свидетельствует об эффективности анализируемых вариантов: Зхлетняя общая выживаемость составила -95%, безрецидивная -92%. Комплексное применение химио и лучевой терапии в сочетании с реконструктивно-пластическими операциями не приводит к значимому росту осложнений, а разработанные автором рекомендации по сопроводительной профилактике и лечению постлучевых повреждений способствуют уменьшению частоты и выраженности последних. Полученные результаты можно квалифицировать как решение актуальной задачи в области клинической онкологии, направленной на улучшение результатов лечения больных.

Диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» №842 от 24 сентября 2013 (в редакции

постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года № 335 и от 02 августа 2016 года №748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Тимошкина Екатерина Валерьевна, достойна присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология, 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

Официальный оппонент:

Заведующий отделением радиотерапии, врач-радиотерапевт
ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой»
Управления делами Президента Российской Федерации

д. м. н.,

Т.П. Чуприк-Малиновская

21.04.2020

Подпись д.м.н., Т.П. Чуприк-Малиновской «удостоверяю»

Заместитель главного врача ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления Делами Президента Российской Федерации

Е.Ф. Овдиенко



Адрес: 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 15

e-mail: glavcchp@cchp.ru; тел.: +7 (495) 530-03-95

www.cchp.ru