

ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук,
Зикиряходжаева Азизжона Дильшодовича
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

Рак молочной железы является наиболее распространённой опухолевой патологией среди женского населения Российской Федерации. На 2017 год в 21,6 % случаях заболевание диагностировалось уже на III стадии, что ограничивает возможность проведения органосберегающей операции. Кроме того, в ряде клинических ситуаций у больных с ранними стадиями рака молочной железы требуется радикальная мастэктомия, например, в случае наличия у пациентки мультицентрического роста опухоли, при наличии выраженного внутрипротокового компонента, в случае обширного распространения рака *in situ*, при мутации в генах BRCA1, BRCA2, СНЕК. Наконец, при исходно небольшом объёме молочной железы и значительном размере опухолевого узла выполнение радикальной резекции с хорошим эстетическим эффектом является затруднительным.

В свете вышеуказанных данных видится закономерным, что количество реконструктивно-пластических операций в России с каждым годом растёт, как и во всём мире. Проведение реконструктивно-пластической операции оказывает несомненный благоприятный психологический эффект на больных раком молочной железы, способствуя более быстро психосоциальной реабилитации больных, что доказано многочисленными отечественными и зарубежными исследованиями.

Однако, осложнения со стороны кожи и мягких тканей реконструированной молочной железы, возникающие в связи с проведением комплексного лечения способны привести не к только к ухудшению косметического эффекта, но и появлению симптоматики (например, болевого синдрома), требующей повторной операции. Каждый из этапов комплексного лечения больных раком молочной железы – и хирургический, и химиотерапевтический, и лучевой – способны вызвать осложнения или же увеличить их степень. В современной литературе приводится частота осложнений от всего комплексного лечения до 60%.

С целью снижения частоты и выраженности осложнений при условии сохранения высоких онкологических результатов обсуждается несколько вариантов альтернативной тактики проведения комплексного лечения. Это проведение одномоментной реконструкции экспандером или постоянным имплантатом и выполнение повторной операции с использованием аутологичной ткани в качестве «спасательной» в случае плохого косметического эффекта после завершения лучевого лечения. Также обсуждается возможность установить тканевой экспандер при одномоментной реконструкции, но проводить лучевую терапию, не наполняя его, и в дальнейшем после наполнения экспандера до создания требуемого объёма сформированной молочной железы планировать второй этап реконструкции. Наконец, возможно проведение реконструктивно-пластиической операции в отсроченном варианте, после завершения всего комплексного лечения, достижения стойкой ремиссии основного заболевания и проведения мероприятий, направленных на восстановление кожи и мягких тканей передней грудной стенки. Но вопрос о выборе типа реконструкции и проведения одномоментной или отсроченной реконструктивной операции в случае, когда пациентке требуется лучевая терапия, остаётся до настоящего времени сложным и важным вопросом в дискуссии между пожеланиями пациентки и мнением онкологов-хирургов и радиотерапевтов.

Диссертационная работа Е.В. Тимошкиной посвящена актуальному вопросу онкологии – поиску стратегии снижения частоты и выраженности осложнений со стороны лучевого компонента комплексного лечения больных раком молочной железы с различными вариантами реконструктивно-пластиических операций при

условии сохранения высокой противоопухолевой эффективности проводимого лечения.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, достоверность полученных результатов

В исследовании проанализированы данные клинико-морфологических характеристик лечения 137 больных раком молочной железы. Проведен анализ онкологических результатов проведенного лечения, частоты и выраженности осложнений, проведено сопоставление полученных результатов в основной и контрольной группах. Все приводимые данные статистически подтверждены. Представленный объем материала и его качество являются достаточными для решения поставленных задач. Выводы четко сформулированы и аргументированы.

Научная новизна исследования

В рамках данной работы на основании полученных результатов убедительно показано, что выполненная реконструктивно-пластика операция не влияет на онкологические результаты и не приводит к достоверному увеличению частоты поздних осложнений. Научная новизна заключается в предложенном комплексе профилактических мер, направленном на дальнейшее снижение возможных осложнений лучевого этапа комплексного лечения.

Практическая значимость результатов исследования

Полученные в ходе исследования результаты позволяют индивидуализировано подходить к планированию тактики комплексного лечения больных раком молочной железы, у которых планируется реконструктивно-пластика операция. Грамотное применение современных технологий лучевого лечения и предложенного комплекса профилактических мер позволят снизить количество осложнений со стороны реконструированной молочной железы.

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 обоснована актуальность проблемы, которая решается в рамках данной работы, обозначены цель и задачи. Цель исследования сформулирована чётко и согласуется с поставленными задачами. На защиту выносятся положения.

Вопросы по данной главе (положение №1 выносимое на защиту).

1.Что Вы вкладываете в понятие «комплексное лечение», а также, какие в частности его компоненты приводят к осложнениям со стороны кожи и мягких тканей, так как влияние лекарственного лечения на частоту возникновения этих осложнений Вами не анализировалось?

Глава 1 представляет собой обзор современных литературных данных. Изложена на 50 страницах. В начале главы дано краткое описание типов выполняемых реконструктивно-пластических операций. Отдельная подглава посвящена роли лучевой терапии в лечении данной когорты больных. Приведены подробные данные из современных литературных источников касательно частоты и выраженности осложнений со стороны кожи и мягких тканей передней грудной стенки и реконструированной молочной железы от каждого этапа комплексного лечения, отдельно описаны лучевые повреждения и возможности их лечения и профилактики. В заключение главы выделены нерешенные на данный момент противоречия, касающиеся лучевого этапа комплексного лечения больных раком молочной железы с различными вариантами реконструктивно-пластических операций.

Замечаний по данной главе нет.

Глава 2 «Материалы и методы» содержит описание и анализ клинических данных 137 больных раком молочной железы, описание проведенного лечения, сравнение данных основной и контрольной групп. В

отдельной подглаве приведено подробное описание проведенной предлучевой топометрической подготовки и проведения лучевого лечения.

Вопросы по данной главе.

1. В первую очередь, необходимо обратить внимание на группы, которые автор собирается анализировать (рис.1, стр. 52). В частности не понятно, какие пациенты вошли в контрольную группу?
2. В основной (изучаемой группе) идет разделение по характеру операций: одномоментные и отсроченные, какие варианты использовались при отсроченных реконструкциях? В частности, в подгруппе «реконструкция синтетическими материалами» включены пациенты, которым выполнена одномоментная двухэтапная реконструкция? экспандер – протез, или это группа одномоментной реконструкцией только имплантом?
3. Вы пишите (стр. 49), что «критериями исключения послужили **нелеченные** удаленные метастазы», то есть в Ваше исследование вошли пациенты с удаленными метастазами? Тогда распределение по стадиям должно быть другим?
4. Проведенное лучевое лечение по поводу ПМЗО на область передней грудной стенки, также являлось критерием исключения (стр.49), тогда совсем непонятно какие пациентки вошли в группу которым была выполнена отсроченная реконструкция?
5. Не совсем понятно, зачем включать в исследование пациентов, по которым нет данных см. рис.№4 (17% в основной) и рис.№7 (16% в контрольной), это вызывает больше вопросов и заставляет сомневаться в достоверности полученных данных, и, тем более что в задачи не входил анализ удаленных результатов в зависимости от степени злокачественности опухоли.
6. Подглава 2.2, 2.2.1.1. «Характеристика проведенного лечения в основных группах», рис.8 «Распределение по типам проведенной мастэктомии». Выполнялась ли пациентам в основной группе подкожная мастэктомия? Выполняли ли Вы биопсию «сторожевого» л/у пациентам с N0 или всем пациенткам выполнялась ЛАЭ?

В главе 3 «Непосредственные результаты лечения больных» представлены трехлетние результаты лечения включенных в исследование больных. Представлены показатели общей и безрецидивной выживаемости в каждой группе. Отдельно представлен анализ выживаемости в зависимости от стадии заболевания, гистологического типа опухоли и молекулярного подтипа в основных группах и в контрольной группе. Проведен сравнительный анализ выживаемости между основной и контрольной группами, показана равная эффективность лечения.

Замечаний по данной главе нет.

В главе 4 «Ранние и поздние лучевые повреждения» диссертации автор описывает частоту и выраженность ранних и поздних лучевых повреждений со стороны органов риска (кожи и мягких тканей, слизистой оболочки глотки, лёгких, сердца). Обращает на себя внимание низкая, в сравнении с данными современной литературы, частота поздних осложнений со стороны кожи и мягких тканей передней грудной стенки и реконструированной молочной железы – 15%. Проанализирована частота и выраженность осложнений в каждой исследуемой подгруппе, проведена сравнительная оценка.

В отдельной подглаве оценена роль каждого из компонентов предлагаемой сопроводительной терапии – низкоэнергетической лазеротерапии и медикаментозной профилактики.

Также в отдельной подглаве приведены данные субъективной оценки качества жизни включенных в исследование пациенток, полученные благодаря анкетированию с помощью опросников EORTC QLQ-C30 и EORTC QLQ-BR23. Показано, что, несмотря на большее количество осложнений, проведенная реконструктивно-пластическая операция положительно влияет на субъективную оценку качества жизни больных раком молочной железы.

Вопросы по данной главе.

Обращает на себя внимание таблица №27 «Частота ранних лучевых повреждений кожи в основных группах на момент окончания лечения» стр.104, куда включена группа больных с отсроченными реконструкциями, а также таблица №28 «Частота ранних лучевых повреждений со стороны слизистой

оболочки глотки в основных подгруппах пациенток на момент окончания лучевой терапии», не совсем понятно какие пациенты вошли в группу с отсроченными реконструкциями и что автор пытается проанализировать? Вы детально проанализировали поздние лучевые повреждения, скажите пожалуйста:

1. Встречалось ли такое осложнение, как длительная лимфорея на фоне проведения лучевой терапии?
2. Имело ли значение покрытие импланта (полиуретановое, тесктурированное) на развитие осложнений?
3. Что включает в себя рациональная тактика лучевой терапии при различных вариантах реконструктивно-пластиических операций у больных раком молочной железы, кроме профилактических мероприятий, направленных на улучшение трофики тканей и минимизацию их повреждений в течение и после лучевого этапа?

В заключении автор проводит научное обобщение материалов исследования, что позволяет сделать вывод о достижении автором поставленной цели и решении сформулированных задач.

Диссертационную работу завершают 7 выводов, каждый из которых основан на статистически подтвержденных закономерностях, выявленных автором. Выводы диссертации последовательны, логичны, отражают основные результаты проведенного исследования, сформулированы четко и корректно, согласуются с поставленными задачами.

Клинические рекомендации содержательны и имеют клиническую направленность.

Текст автореферата соответствует основным положениям и выводам диссертации. Содержание автореферата и список опубликованных по теме диссертации печатных работ соответствует содержанию диссертации

Заключение

Диссертационная работа Тимошкиной Екатерины Валерьевны «Разработка рациональной тактики лучевой терапии при различных вариантах реконструктивно-пластиических операций у больных раком молочной железы», является научно-квалификационной работой, в которой предлагается решение

актуальной задачи – снижение частоты и выраженности поздних лучевых повреждений у больных раком молочной железы с различными вариантами реконструктивно-пластических операций.

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 онкологии
и реконструктивно-пластической хирургии
молочной железы и кожи МНИОИ имени П.А. Герцена
– филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

д. м. н.

 Азиз Дильшодович Зикиряходжаев

Подпись д.м.н. А.Д. Зикиряходжаева «заверяю»

30.04.2020

Ученый секретарь МНИОИ имени П.А. Герцена

–филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

 Елена Петровна Жарова



Адрес: 125284, г. Москва, 2-ой Боткинский пр., д. 3

e-mail: mnioi@mail.ru; тел.: +7 (495) 150-11-22

www.mnioi.nmicr.ru