

«Утверждаю»

Генеральный директор  
ФГБУ «НМИЦ онкологии»  
Минздрава России

Доктор медицинских наук, профессор,  
член-корреспондент РАН

 О.И. Кит

«25»  2021 г.

## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного учреждения  
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-  
практической значимости диссертации

Бусько Екатерины Александровны

«Мультипараметрическое ультразвуковое исследование в ранней  
диагностике и мониторинге лечения рака молочной железы»,  
представленной на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук по специальностям:

14.01.12 – онкология,

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

### Актуальность темы исследования

Актуальность темы исследования Бусько Екатерины Александровны не вызывает сомнений, поскольку рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующую позицию в структуре женской смертности от онкологических заболеваний. Выявление I стадии РМЖ обеспечивает высокую 5-летнюю выживаемость. Учитывая неуклонную тенденцию к росту заболеваемости и

смертности от РМЖ, одной из приоритетных задач современной онкомамологии является ранняя диагностика на доклинической стадии развития заболевания, когда РМЖ может быть излечен.

Проблема ранней диагностики обусловлена множеством факторов, такими как индивидуальные особенности анатомического строения железы в зависимости от возраста и фазы менструального цикла, а также разнообразие лучевой картины злокачественных новообразований разных морфологических типов, которые могут проявляться в виде узлового образования, участка перестройки структуры ткани молочной железы, скоплением микрокальцинатов.

По данным мирового и отечественного опыта клинической практики решение проблемы ранней диагностики РМЖ возможно при помощи мультимодального подхода с использованием таких методов визуализации, как МГ, МРТ и УЗИ. Однако многообразие технологий и обилие визуальной информации без чёткого регламента их применения нередко усложняет алгоритм обследования и приводит к противоречивым, а порой и к ошибочным результатам. В связи с чем, онкомамоскрининг должен быть управляемым, высокоорганизованным процессом с определённой последовательностью использования методов в зависимости от их чувствительности.

Также большую значимость для современной онкомамологии имеют вопросы поиска сигнальных лимфатических узлов, оценки эффективности неoadьювантного лечения местно-распространенного РМЖ при помощи методов лучевой визуализации и раннего выявления локального рецидива на фоне реактивных изменений ткани железы – гранулем, фиброза и организовавшихся лимфокист.

На сегодняшний день остается мало изученной новая технология контрастно-усиленного ультразвукового исследования (КУЗИ), которая имеет

широкое распространение в зарубежных странах, но в России используется в меньшей степени из-за ряда нерешенных вопросов.

Ограниченность и противоречивость зарубежных публикаций не способствует внедрению данной технологии в практику онкологических учреждений страны.

Также в отечественной и зарубежной литературе отсутствуют данные о дифференциальной диагностике послеоперационных изменений и рецидива рака молочной железы при использовании контрастно-усиленного ультразвукового исследований.

Таким образом, детальный анализ эффективности различных методов лучевой визуализации в ранней диагностике РМЖ, разработка метода определения сигнальных лимфатических узлов при помощи КУЗИ, определение мультипараметрических ультразвуковых признаков полного патоморфологического регресса у пациенток с местно-распространенным РМЖ на фоне проведения неoadъювантной химиотерапии и оценка эффективности КУЗИ в сравнении с МРТ в дифференциальной диагностике локального рецидива и реактивных изменений у пациенток после комбинированного лечения по поводу РМЖ – являются весьма актуальными вопросами современной онкомамологии.

### **Научная новизна диссертационного исследования, полученных результатов, сформулированных выводов и рекомендаций**

Результаты диссертационного исследования Бусько Е.А. следует расценить как несомненный вклад в российскую медицинскую науку. Диссертационное исследование Бусько Е.А. выполнено на большом клиническом материале, был произведен анализ данных мультимодального лучевого исследования 1203 пациенток (УЗИ, автоматизированное УЗИ (АУЗИ), МГ, МРТ), из них было выполнено УЗИ с контрастным усилением у

277 пациенток с целью первичной диагностики РМЖ, у 43-х пациенток с целью оценки эффективности НХТ местно-распространенного РМЖ и у 30-ти пациенток для поиска сигнальных лимфатических узлов.

Научную новизну данной работы подтверждает разработанная семиотика и качественные критерии оценки типов васкуляризации различных новообразований молочной железы при ультразвуковом исследовании с применением контрастного вещества.

Автором впервые на большом клиническом материале даны методологические рекомендации по проведению контрастно-усиленного ультразвукового исследования, проведен анализ интеграции метода контрастно-усиленного ультразвукового исследования в комплексный диагностический алгоритм выявления рака молочной железы.

На основании сравнительного анализа различных режимов мультипараметрического ультразвукового исследования показана информативность В-режима, соноэластографии (СЭГ) и КУ для разных клинических ситуаций, которая использована в разработанной алгоритмической модели принятия диагностического решения с целью повышения точности диагностики, исключения неоправданных инвазивных манипуляций и назначения адекватной терапии.

Определена диагностическая эффективность и проведен сравнительный анализ мультипараметрического УЗИ, МГ, АУЗИ и МРТ и на основании принципов доказательной медицины усовершенствован и дополнен мультимодальный диагностический алгоритм, определена ценность и эффективная комбинация методов онкомаммоскрининга, что позволяет определить оптимальный объем диагностической помощи и исключить нецелесообразные и дублирующие исследования.

Оптимизирована методика визуализации сигнальных лимфатических узлов под контролем контрастно-усиленного ультразвукового исследования,

что позволит избежать применения неоправданных лимфодиссекций.

Представлены данные ультразвукового планирования и прогнозирования оценки эффективности неoadъювантного системного лечения местно-распространенного рака молочной железы.

Впервые обозначены симптомокомплексы ультразвуковой дифференциальной диагностики, характерные для реактивных изменений ткани молочной железы и локального рецидива РМЖ с помощью контрастного усиления.

Таким образом, научная новизна исследования обоснована результатами обстоятельного и всестороннего изучения данных лучевой визуализации рака молочной железы на различных этапах клинικο-диагностического процесса, что является современным и перспективным направлением в онкологии.

### **Значимость полученных соискателем результатов для медицинской науки и практики**

Проведенное диссертантом комплексное исследование позволило получить надежные данные, позволяющие оптимизировать диагностический алгоритм у пациенток с подозрением на РМЖ.

Впервые на таком большом клиническом материале (n=1203) произведен сравнительный анализ диагностической эффективности основных лучевых модальностей (МГ и МРТ) и новейших диагностических технологий (АУЗИ и КУЗИ).

В данной работе Бусько Е.А. обоснованно обращает внимание на тот факт, что при разработке диагностического алгоритма следует учитывать не только диагностическую эффективность метода, но и на его стоимость, доступность и безопасность.

Диссертантом всесторонне рассмотрены различные эффективные

комбинации методов диагностики в зависимости от возраста пациентки и поставленной клинической задачи.

Предложенный способ дифференциальной диагностики образований молочной железы на основании классификации паттернов контрастирования (Патент № 2016127079/14, бюллетень № от 03.11.2017) воспроизводим на практике в условиях любого лечебного учреждения и значимо повышает диагностическую эффективность мультипараметрического ультразвукового исследования.

Большой клинический интерес представляет проведенный автором сравнительный анализ между паттерном сосудистого рисунка, получаемым в режиме контрастного усиления и молекулярным подтипом РМЖ. На основании определения сосудистого рисунка опухоли можно судить не только о степени ее агрессивности, но и о прогнозе.

На основании полученных данных автором оптимизирована методика поиска сигнального лимфатического узла при помощи субареолярного введения ультразвукового контрастного вещества, оптимизирующая хирургические подходы, позволяющая избежать неоправданную лимфодиссекцию, снизить лучевую нагрузку на пациентку и уменьшить затраты учреждения.

Разработаны прогностические признаки полного лечебного патоморфоза по данным мультипараметрического УЗИ с применением СЭГ и КУ, что обеспечивает своевременную коррекцию тактики лечения.

Доказана эффективность КУЗИ в дифференциальной диагностике реактивных изменений и локального рецидива РМЖ. Проведен сравнительный анализ диагностической эффективности КУЗИ и МРТ, что исключает неоправданные биопсии, хирургические вмешательства и психологический стресс пациентки.

Полученные результаты открывают перспективные научные

направления в междисциплинарном формате, связанные с оптимизацией алгоритмов ранней диагностики и мониторинга лечения рака молочной железы: развитие нового направления – радиогеномики, с более целенаправленным формированием радиогеномных карт рака молочной железы, отражающих корреляцию множества признаков медицинской визуализации многоликих проявлений рака с экспрессией генов, специфичных для разных молекулярных подтипов опухоли. Изучение перспектив использования технологий искусственного интеллекта для решения вопросов уточненной диагностики и оценки эффективности НХТ. Разработка методики маркировки металлическими клипсами или красителями ипсилатеральных лимфатических узлов, идентифицированных при субареолярном введении микропузырькового эхоконтраста для планирования биопсии сигнальных лимфатических узлов у пациенток с клинической стадией рака молочной железы T<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>.

**Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Основное содержание работы изложено в 69 печатных работах, из них 27 в рецензируемых научных изданиях (ВАК), 1 глава в монографии, а также в материалах конгрессов и конференций: российских с международным участием – 20 и международных 12. Подготовлено 12 учебно-методических пособий для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования.

По результатам диссертационного исследования получено 3 патента на изобретения: «Способ дифференциальной диагностики образований молочной железы и мягких тканей» (№ 2016127079/14, бюллетень № от 03.11.2017); «Способ проведения пункционно-аспирационной и трепан-биопсии опухолей мягких тканей под ультразвуковым контролем» (№

2016128416/14, бюллетень № от 26.07.2018); «Устройство для фиксации молочной железы при неинвазивном способе ее исследования и/или лечения» (№ 2018147448, бюллетень № 28.12.2018).

Получено 3 свидетельства о регистрации электронных ресурсов в федеральном государственном научном учреждении «Институт научной и педагогической информации» Российской академии образования ОФЭРНиО: «Мультипараметрическое ультразвуковое исследование с применением соноэластографии и эхоконтрастирования у пациенток с образованиями молочной железы» (№ 2019620435 от 06.03.2019); «Магнитно-резонансная томография с динамическим контрастным усилением у пациенток с патологией молочной железы» (№ 2019621027 от 17.06.2019); «Автоматизированное 3D ультразвуковое сканирование пациенток с различной патологией молочной железы» (№ 2019621385 от 29.07.2019).

Публикации соответствуют требованиям, предъявляемым к освещению основных научных результатов диссертации, предусмотренных пунктами 11 и 13 положения о присуждении ученых степеней. В диссертации соискателя отсутствуют заимствования материалов или отдельных результатов без ссылок на автора или источник заимствования.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Полученные результаты на основании диссертационного исследования по оптимизации существующих диагностических алгоритмов обследования пациенток с подозрением на РМЖ и методики поиска сигнальных лимфатических узлов могут в перспективе применяться в практической деятельности онкологических учреждений страны, специализирующихся на оказании помощи больным РМЖ и имеющих для этого необходимую аппаратуру.



Материалы диссертационной работы Бусько Е.А. могут быть использованы в образовательных программах циклов профессиональной переподготовки и повышения квалификации кафедр онкологии и лучевой диагностики образовательных учреждений системы высшего и дополнительного образования.

Полученные Бусько Е.А. результаты, научные положения и практические рекомендации внедрены в практику ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, а также ряда других специализированных учреждений онкологического профиля.

#### **Общая характеристика работы, достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Работа оформлена традиционно, состоит из введения, обзора литературы, главы описывающей материалы и методы, пяти глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Представленный материал наглядно иллюстрирован 95 рисунками, 88 таблицами. Диссертация изложена на 328 страницах печатного текста. Библиографический указатель содержит ссылки на работы 303 авторов, из которых 30 отечественных и 273 зарубежных.

В заключении автор приводит обобщение полученных данных. Выводы диссертации логически вытекают из результатов исследования и полностью соответствуют сформулированным целям задачам. Даны четкие практические рекомендации. Список литературы полностью соответствует тексту.

Автореферат отражает основные положения диссертации, хорошо иллюстрирован и оформлен в соответствии с регламентирующими документами.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению автореферата и диссертации нет. В тексте диссертации и автореферата встречаются стилистические неточности и опечатки. В целом работа заслуживает положительной оценки.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Бусько Екатерины Александровны «Мультипараметрическое ультразвуковое исследование в ранней диагностике и мониторинге лечения рака молочной железы», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.12 – онкология, 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия, является законченной научно-квалификационной работой, решающей актуальную научную проблему – повышение эффективности мультимодальной лучевой диагностики рака молочной железы на различных этапах лечебно-диагностического процесса с использованием ультразвуковых технологий, включающих контрастное усиление.

По своей актуальности, научной новизне, объему и уровню 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. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.12 – онкология, 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

Отзыв на докторскую диссертацию Бусько Екатерины Александровны  
обсужден и одобрен на совместном заседании отдела опухолей мягких тканей  
и костей и радиоизотопной лаборатории с группой ультразвукового  
исследования ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России протокол №  
1 от «24» мая 2021 года.

Ведущий научный сотрудник  
отдела опухолей мягких тканей и костей  
ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России  
доктор медицинских наук

Шатова Ю.С.

Заведующий радиоизотопной лабораторией  
с группой ультразвукового исследования  
ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор

Максимова Н.А.

Подписи д.м.н. Шатовой Юлианы Сергеевны и  
д.м.н., проф. Максимовой Наталии Александровны «заверяю»

Ученый секретарь  
ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России  
доктор биологических наук, доцент



Дженкова Е.А.

**Контактная информация:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский  
исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской  
Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России).

344037, Российская Федерация, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, д.63

Тел. 8 (863) 200-10-00, 8 (863) 300-02-00

e-mail: [onko-secretar@mail.ru](mailto:onko-secretar@mail.ru), сайт: [www.rnioi.ru](http://www.rnioi.ru)