

УТВЕРЖДАЮ

Директор

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»

Минздрава России



А.М. Беляев

А.М. Беляев
марта 2021 г.**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

**федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный
медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

Диссертация «Мультипараметрическое ультразвуковое исследование в ранней диагностике и мониторинге лечения рака молочной железы» выполнена в научном отделении опухолей молочной железы и научном отделении диагностической и интервенционной радиологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальностям: 14.01.12 – онкология, 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

В период подготовки диссертации соискатель Бусько Екатерина Александровна работала в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, на отделении лучевой диагностики, врачом ультразвуковой диагностики, по внутреннему совместительству врачом-рентгенологом отделения лучевой диагностики и ведущим научным сотрудником в научном отделении диагностической и интервенционной радиологии.

В 2001 г. Е. А. Бусько окончила Санкт-Петербургскую Государственную Медицинскую Академию им. И.И. Мечникова по специальности «Лечебное дело». С 2001 по 2003 год обучалась в клинической ординатуре по специальности «лучевая диагностика, лучевая терапия» в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. С августа 2003 г. и по настоящее время работает врачом ультразвуковой диагностики, по внутреннему совместительству врачом-

рентгенологом отделения лучевой диагностики ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

В 2013 году в диссертационном совете, созданном при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему “Значение соноэластографии в комплексной диагностике минимальных и непальпируемых форм рака молочной железы” по специальностям: 14.01.12 – онкология, 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

С 2015 года является по внешнему совместительству доцентом Научно-клинического и образовательного центра «Лучевая диагностика и ядерная медицина» Института высоких медицинских технологий государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», проводит практические занятия и лекционные курсы для врачей, по программе повышения квалификации «Лучевая диагностика в онкологии».

С 2015 года являлась научным сотрудником, с 2018 – старшим научным сотрудником, с 2020 года переведена на должность ведущего научного сотрудника научного отделения диагностической и интервенционной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Научные консультанты представленной диссертационной работы:

– Семиглазов Владислав Владимирович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой онкологии федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущий научный сотрудник научного отделения общей онкологии и урологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

– Рожкова Надежда Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая Национальным центром онкологии репродуктивных органов «Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена» Министерства здравоохранения Российской Федерации – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национального медицинского исследовательского центра радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Тема диссертации «Мультипараметрическое ультразвуковое исследование в ранней диагностике и мониторинге лечения рака молочной железы» утверждена на заседании Ученого совета ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (протокол №5 от 09.06.2020).

По итогам обсуждения диссертации «Мультипараметрическое ультразвуковое исследование в ранней диагностике и мониторинге лечения рака молочной железы», представленной на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.12 – онкология, 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия, принято следующее заключение: диссертация является самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в ходе которой были разработаны мультимодальные и мультипараметрические алгоритмы ранней диагностики рака молочной железы. На основании разработанной классификации качественных критериев оценки васкуляризации образований молочной железы проведена корреляция между типом сосудистого рисунка и молекулярным подтипом рака молочной железы. Впервые в данной работе изложены возможности контрастно-усиленного ультразвукового исследования в предоперационной визуализации сигнальных лимфатических узлов, оценке эффективности неоадьювантного лечения местнораспространенного рака молочной железы и дифференциальной диагностике послеоперационных изменений и рецидива рака молочной железы. Также в рамках выполненного исследования была оценена эффективность контрастно-усиленного ультразвукового исследования в ранней диагностике рака молочной железы и сопоставления результатов данной методики и маммографии, магнитно-резонансных исследований, автоматического ультразвукового исследования с данными гистологического анализа.

Актуальность исследования

Актуальность данной работы не вызывает сомнений, поскольку рак молочной железы занимает лидирующую позицию в структуре женской смертности от онкологических заболеваний. Мировой и отечественный опыт клинической практики подтверждает необходимость 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 делает обследование безрезультатным. В связи с чем, онкомаммоскрининг должен быть управляемым, высокоорганизованным процессом с определённой последовательностью использования методом в зависимости от их чувствительности. Сравнительно новая технология, такая как контрастно-усиленное ультразвуковое

исследование, имеет широкое распространение в зарубежных странах, но в России используется в меньшей степени из-за ряда нерешённых вопросов, касающихся оптимизации методики, семиотики ряда заболеваний молочной железы и его места в алгоритме диагностики заболеваний молочной железы, поиске сигнальных лимфатических узлов и оценке эффективности неоадьювантной химиотерапии. Также отсутствуют данные о дифференциальной диагностике постоперационных изменений и рецидива рака молочной железы при использовании контрастно-усиленного ультразвукового исследований. Актуальность данной работы диктуется разработкой дифференциально-диагностических критериев для ранней диагностики рака молочной железы при использовании контрастно-усиленного ультразвукового исследования, а также для изучения визуальных проявлений начальных изменений регионарных лимфатических узлов при планировании биопсии сигнальных лимфатических узлов.

Личное участие автора в получении результатов

Автор принимал непосредственное личное участие в получении основных результатов работы и разработке дизайна исследований. Тема и план диссертации, ее основные идеи и содержание разработаны автором лично на основе многолетних целенаправленных исследований. Автором самостоятельно обоснована актуальность темы диссертации, цель, задачи, определены этапы научного исследования, методический подход к их выполнению, а также положения, выносимые на защиту. Автором лично производился сбор литературных данных, их анализ и обобщение. Автором осуществлена разработка первичных учетных документов, лично проведены все мультипараметрические ультразвуковые исследования с соноэластографией и контрастным усилением, и интервенционные процедуры под ультразвуковым наведением. Автором разработана методика проведения контрастно-усиленного ультразвукового исследования и разработана и запатентована классификация паттернов контрастирования различных заболеваний молочной железы. Лично проанализированы и интерпретированы данные цифровой МГ и МРТ с ДКУ. Впервые в РФ отработана методика визуализации сигнальных лимфатических узлов с помощью КУЗИ и оценена эффективность КУЗИ в дифференциальной диагностике рецидива и реактивных изменений ткани молочной железы. На основании принципов доказательной медицины определена диагностическая эффективность мультипараметрического ультразвукового исследования с применением соноэластографии и контрастного усиления в ранней диагностике и мониторинге лечения рака молочной железы и разработан оптимальный

алгоритм его применения. Проведенный автором анализ позволил сделать выводы и сформулировать практические рекомендации.

Степень достоверности результатов исследований

В основу настоящей работы положены результаты мультимодального и мультипараметрического исследования 1203 пациенток, которые были стратифицированы на группы для определения эффективности различных диагностических методов и режимов в ранней диагностике рака молочной железы, определения эффективности неоадьювантной химиотерапии, отработки методики визуализации сигнальных лимфатических узлов и определения диагностической эффективности КУЗИ в дифференциальной диагностике рецидива и реактивных изменений. Достоверность результатов исследований, полученных в диссертационной работе, подтверждена репрезентативностью выборки, а также применению комплекса современных статистических методов для анализа полученных результатов.

Новизна и практическая значимость результатов исследования

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 даны методологические рекомендации по методике проведения контрастно-усиленного ультразвукового исследования, проведен анализ интеграции метода контрастно-усиленного ультразвукового исследования в комплексный диагностический алгоритм выявления рака молочной железы, представлены данные ультразвукового планирования и прогнозирования оценки эффективности неоадьювантного 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.

Оптимизированная методика визуализации сигнальных лимфатических узлов под контролем контрастно-усиленного ультразвукового исследования позволит избежать применения неоправданных лимфодиссекций.

Результаты данного исследования могут быть применены в научно-практической или практической работе онкологических отделений и в отделениях лучевой диагностики специализированных онкологических учреждений, а также в учебном процессе на кафедрах онкологии и лучевой диагностики медицинских ВУЗов, образовательных программах системы

дополнительного образования.

Научные специальности и отрасль науки, которым соответствует диссертация

Диссертация «Мультипараметрическое ультразвуковое исследование в ранней диагностике и мониторинге лечения рака молочной железы», представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук соответствует научным специальностям: 14.01.12 – онкология, 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

Ценность научных работ соискателя

Ценность научной работы соискателя заключается в решении актуальной научно-практической проблемы медицины, связанной с оптимизацией современных мультимодальных алгоритмов ранней диагностики рака молочной железы с использованием высокотехнологичных методов лучевой диагностики: контрастно-усиленного УЗИ, ЦМГ, МРТ и АУЗИ и открытии новых направлений для дальнейших научных исследований, таких как использование ультразвукового контрастного усиления в поиске сигнальных лимфатических узлов и раннего выявления рецидивов. Кроме этого, ценность исследования заключается в том, что работа является междисциплинарной и значительно расширяет представления о диагностике и лечении рака молочной железы. Работа является комплексным и многоплановым исследованием, в ходе которого были получены новые результаты в данной области медицины.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем ученой степени

Основное содержание работы изложено в 71 печатных работах, из них 26 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 пособия 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 присвоении ученых степеней. В диссертации соискателя отсутствуют заимствования материалов или отдельных результатов без ссылок на автора или источник заимствования.

Список научных работ соискателя ученой степени, в которых опубликованы результаты диссертационной работы

1. Бусько Е.А., Мищенко А.В., Семиглазов В.В. Определение порогового значения соноэластографического коэффициента жесткости в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных образований молочной железы // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2013. – №1 – С. 112-115.

2. Бусько Е.А., Табагуа Т.Т., Мищенко А.В., Семиглазов В.В. Дифференциальная ультразвуковая и соноэластографическая диагностика долькового рака молочной железы // Ученые записки. – 2013. – Том XX, № 2 – С. 45-49.

3. Табагуа Т.Т., Семиглазов В.В., Бусько Е.А., Семиглазова Т.Ю., Воротников В.В. Клинико-морфологические особенности и лечение долькового рака молочной железы // Вопросы онкологии. – 2013. – № 3. – С. 386-389.

4. Бусько Е.А., Мищенко А.В., Семиглазов В.В., Табагуа Т.Т. Эффективность УЗИ и соноэластографии в диагностике непальпируемых и пальпируемых образований молочной железы // Вопросы онкологии. – 2013. – № 3 – С. 375-381.

5. Бусько Е.А., Семиглазова Т.Ю., Клименко В.В., Комяхов А.В., Мищенко А.М., Семиглазов В.В. Изменение соноэластографических показателей

жесткости как критерий оценки эффективности неoadьювантной химиотерапии рака молочной железы // Ученые записки. – 2014. – № 1. – С. 62-67.

6. Криворотько П.В., Канаев С.В., Семиглазов В.Ф., Новиков С.Н., Крживицкий П.И., Семенов И.И., Туркевич Е.А., Бусько Е.А., Донских Р.В., Брянцева Ж.В., Пискунов Е.А., Труфанова Е.С., Черная А.В. Методологические проблемы биопсии сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы // Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 61, № 3. – С. 418-423.

7. Борсуков А.В., Морозова Т.Г., Ковалев А.В., Козакова О.П., Мамошин А.В., Смысленкова М.В., Васильева Ю.Н., Синюкова Г.Т., Данзанова Т.Ю., Бусько Е.А., Рахимжанова Р.И., Фазылова С.А. Тенденции развития компрессионной соноэластографии поверхностных органов и эндосонографии в рамках стандартизации методики // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2015. – № 2. – Публикация 2-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5111.pdf>.

8. Криворотько П.В., Дашян Г.А., Палтуев Р.М., Зернов К.Ю., Бессонов А.А., Табагуа Т.Т., Комяхов А.В., Иванова О.А., Жильцова Е.К., Воротников В.В., Николаев К.С., Труфанова Е.С., Гиголаева Л.П., Хаджиматова Ш.М., Белобородова К.А., Артемьева А.С., Бусько Е.А., Новиков С.Н., Канаев С.В., Семиглазов В.Ф. Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 4, спецвыпуск 1. С. – 4–8.

9. Ван Шу, Артемьева А. С., Бусько Е. А., Семиглазов В. В., Семиглазова Т. Ю. Проблемы диагностики и лечения филоидных опухолей молочной железы // Ученые записки СпбГМУ им. акад. И. П. Павлова. – 2016. – том XXIII, № 4. – С. 69-72.

10. Бусько Е.А., Мищенко А.В., Семиглазов В.В., Криворотько П.В., Семиглазова Т.Ю., Палтуев Р.М., Петрова А.С., Комяхов А.В., Семиглазов В.Ф. Корреляция соноэластографических показателей жесткости со степенью патоморфологического регресса местно-распространенного рака молочной железы на фоне неoadьювантной химиотерапии // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2017. – Том 12. – № 4. – С. 25-31.

11. Ван Шу, Артемьева А.С., Бусько Е.А., Семиглазов В.В., Семиглазова Т.Ю. Проблемы диагностики и лечения фиброэпителиальных и неэпителиальных опухолей молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2017. – Том 13. – С.10-13.

12. Бусько Е.А. Паттерны контрастного ультразвукового исследования молочной железы // Радиология - практика. – 2017. – № 4 (64). – С. 6-17.

13. Черная А.В., Канаев С.В., Новиков С.Н., Крживицкий П.И., Криворотько П.В., Жукова Л.А., Бусько Е.А. Диагностическая значимость маммографии и маммосцинтиграфии с ^{99m}Tc-mibi при выявлении минимального рака молочной железы // Вопросы онкологии. – 2017. – Т. 63, № 2. – С. 274-280.

14. Криворотько П.В., Табагуа Т.Т., Комяхов А.В., Бессонов А.А., Гиголаева Л.П., Труфанова Е.С., Черная А.В., Белобородова К.А., Жильцова Е.К., Иванова О.А., Иванов В.Г., Николаев К.С., Воротников В.В., Брянцева Ж.В., Дашян Г.А., Зернов К.Ю., Донских Р.М., Палтуев Р.М., Артемьева А.С., Туркевич Е.А.,

Бусько Е.А., Семиглазов В.В., Новиков С.Н., Канаев С.В., Семиглазов В.Ф. Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раннем раке молочной железы : опыт НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова // Вопросы онкологии. – 2017. – Т. 63, № 2. – С. 267-273.

15. Чёрная А.В., Новиков С.Н., Канаев С.В., Криворотько П.В., Крживицкий П.И., Бусько Е.А., Мищенко А.В. Диагностическая значимость маммографии и маммосцинтиграфии с $^{99\text{Tc}}\text{-m1v1}$ при выявлении минимального рака молочной железы // Лучевая диагностика и терапия. – 2017. – № 3 (8). – С. 52.

16. Зиновьев Г.В., Гафтон Г.И., Бусько Е.А., Мищенко А.В., Гриненко И.В., Гафтон И.Г. Эффективность трепан-биопсии опухолей мягких тканей под контрастно-усиленной ультразвуковой навигацией // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2017. – № 2. – С. 32-38.

17. Черная А.В., Канаев С.В., Новиков С.Н., Крживицкий П.И., Криворотько П.В., Артемьева А.С., Попова Н.С., Бусько Е.А., Шумакова Т.А., Башлык В.О. Маммография и маммосцинтиграфия с $^{99\text{mTc}}\text{-MIBI}$ в диагностике мультицентричного рака молочной железы // Вопросы онкологии. – 2017. – Т. 63, № 6. – С. 876-881.

18. Семиглазов В.Ф., Криворотько П.В., Дашян Г.А., Семиглазова Т.Ю., Комяхов А.В., Бусько Е.А., Семиглазов В.В., Артемьева А.С., Клименко В.В., Кудайбергенова А.Г., Башлык В.О., Мищенко А.В., Жильцова Е.К., Труфанова Е.С., Ерещенко С.С., Целуйко А.И., Петрова А.С., Беляев А.М., Крживицкий П.И. Клинико-биологическая модель для оценки эффективности системной терапии рака молочной железы // Вопросы онкологии. – 2018. – Т. 64, № 3. – С. 289-297.

19. Бусько Е.А., Семиглазов В.В., Мищенко А.В., Шишова А.С., Смирнова В.О., Костромина Е.В., Черная А.В., Артемьева А.С., Криворотько П.В. Возможности ультразвукового цветового доплеровского картирования в ранней диагностике рака молочной железы // Сибирский онкологический журнал. – 2019. – Т. 18, № 6. – С. 12-19.

20. Бусько Е.А., Семиглазов В.В., Мищенко А.В., Козубова К.В., Шишова А.С., Арабачян М.И., Костромина Е.В., Криворотько П.В. Эффективность мультипараметрического ультразвукового исследования с применением компрессионной эластографии в ранней диагностике образований молочной железы // Лучевая диагностика и терапия – 2019. – № 4 (10). – С. 6-13.

21. Черная А.В., Крживицкий П.И., Бусько Е.А., Криворотько П.В., Артемьева А.С., Попова Н.С., Данилов В.В., Семиглазов В.Ф., Новиков С.Н., Канаев С.В. Роль цифровой маммографии, маммосцинтиграфии с $^{99\text{mTc}}\text{-метоксиизобутилизонитрилом (mibi)}$ и ультразвукового исследования в диагностике мультицентричного рака молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2019. – Т. 15, № 4. – С. 12-22.

22. Беляев А.М., Прохоров Г.Г., Криворотько П.В., Бусько Е.А., Захарова В.Д., Петрик С.В., Фролов О.Н. Технология пункционной криоабляции злокачественных опухолей молочной железы // Вопросы онкологии. – 2020. – Т. 66, № 4. – С. 346-352.

23. Семиглазов В. Ф., Криворотько П. В., Жильцова Е. К., Канаев С. В., Труфанова Е. С., Крживицкий П. И., Комяхов А. В., Табагуа Т. Т., Николаев К. С., Бессонов А. А., Иванов В. Г., Гиголаева Л. П., Иванова О. А., Зернов К. Ю., Дашян Г. А., Семиглазов В. В., Емельянов А. С., Бусько Е. А., Чёрная А. В., Артемьева. А. С., Новиков С. Н. Двадцатилетний опыт изучения биопсии сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2020. – Т 16, № 1. – С. 12-20.

24. Гончарова, А. Б., Бусько, Е. А. Программная реализация системы принятия диагностических решений на основе мультипараметрических ультразвуковых показателей образований молочной железы // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2020. – Т. 35, № 4. – С. 137-142.

25. Бусько, Е. А., Гончарова, А. Б., Рожкова, Н.И., Семиглазов, В.В., Шишова, А.С., Жильцова, Е., Зиновьев, Г., Белобородова, К., Криворотько, П.В. Модель системы принятия диагностических решений на основе мультипараметрических ультразвуковых показателей образований молочной железы // Вопросы онкологии. – 2020 – Т. 66, № 6 – С. 653-658.

26. Дитцель М., Мазо М.Л., Рожкова Н.И., Хоружик С.А., Куплевацкая Д.И., Бусько Е.А., Ходикян Г.К., Бальтцер П.А.Т. Как использовать шкалу Кайзера для принятия диагностических решений при мультипараметрической МРТ молочной железы // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2020. – Т. 10, № 3 – С. 58-76.

Диссертация «Мультипараметрическое ультразвуковое исследование в ранней диагностике и мониторинге лечения рака молочной железы» Бусько Екатерины Александровны рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.12 - онкология, 14.01.13 - лучевая диагностика, лучевая терапия.

Заключение принято на расширенном заседании научного отделения опухолей молочной железы и научного отделения диагностической и интервенционной радиологии

Присутствовало на заседании 31 чел.

Результаты голосования: «за» - 31 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет.

Протокол № 3 от «25» февраля 2021г.

Заведующий хирургическим отделением
опухолей молочной железы
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России,
д.м.н., профессор

01.03 2021

П.В. Криворотько