

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Трофимовой Оксаны Петровны на диссертационную работу Акуловой Ирины Александровны на тему «Клиническое значение высокодозной брахитерапии при проведении дополнительного облучения ложа удаленной опухоли при раке молочной железы», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6 Онкология, лучевая терапия.

Актуальность темы выполненной работы

Органосохраняющие хирургические вмешательства в сочетании с послеоперационным облучением оставшейся ткани молочной железы является стандартным подходом в лечении больных ранним РМЖ.

При этом проведение дополнительного облучения ложа удаленной опухоли во многих клинических ситуациях является неотъемлемым компонентом лечебной программы и важным условием достижения высоких показателей локального контроля.

Сегодня в арсенале врача радиотерапевта имеется несколько способов подведения дополнительной дозы облучения на ложе удалённой опухоли молочной железы, а именно: дистанционная лучевая терапия с помощью фотонов или электронов, внутритканевая лучевая терапия источниками высокой мощности дозы (ВДБТ). Одним из преимуществ ВДБТ в качестве метода дополнительного облучения ложа опухоли является возможность подвести тумороцидную дозу даже при глубоком расположении мишени, при этом существенно снижая лучевую нагрузку на окружающие здоровые ткани, при условии правильного определения объема облучения.

В настоящее время принципиальные достоинства и недостатки ВДБТ требуют тщательного изучения. В частности, недостаточно изучены возможности ВДБТ в качестве метода, позволяющего снизить лучевую нагрузку на окружающие молочную железу здоровые ткани и органы риска. Также требует уточнения безопасность использования ВДБТ с точки зрения достижения оптимального косметического результата лечения.

Научная новизна исследования

Цель работы - оценить клиническое значение внутритканевой брахитерапии источником высокой мощности дозы Ir192 в качестве компонента послеоперационной лучевой терапии больных РМЖ после органосохраняющего хирургического лечения. Поставлены 4 задачи исследования:

1. Провести сравнительный анализ дозиметрических планов облучения ложа удаленной опухоли с помощью внутритканевой брахитерапии источником высокой мощности дозы Ir192 и дистанционной лучевой терапии с помощью фотонов или электронов;
2. Разработать алгоритм определения топографии ложа удаленной опухоли для подведения дополнительной дозы облучения у больных раком молочной железы;
3. Осуществить сравнительный анализ косметических результатов лечения у пациенток без дополнительного облучения ложа опухоли, а также у больных, которым облучение ложа удаленной опухоли проводилось с помощью внутритканевой брахитерапии источником высокой мощности дозы Ir192 или с помощью электронов;
4. Проанализировать частоту локальных рецидивов у пациенток после дополнительного облучения ложа удаленной опухоли с помощью внутритканевой брахитерапии источником высокой мощности дозы Ir192.

В диссертационной работе Акуловой И.А. проведен сравнительный анализ дозиметрических планов дополнительного облучения ложа удаленной опухоли с помощью дистанционной лучевой терапии с помощью фотонов и электронов, а также внутритканевой брахитерапии источником высокой мощности дозы Ir192. В работе выполнена оценка топографии послеоперационного кожного рубца и ложа удаленной опухоли, определяемого на основании маркеров, установленных хирургом во время операции. Автором было выявлено, что послеоперационный кожный рубец не соответствует проекции ложа удаленной опухоли у 71% больных.

Разработан простой и более точный способ, позволяющий определять топографию ложа удаленной опухоли в трехмерном пространстве путем деформируемой (неригидной) регистрации пред- и послеоперационных КТ-изображений. Изучен косметический результат лечения у женщин после дополнительного облучения ложа опухоли и показано, что ВДБТ не ухудшает косметический эффект лечения, а также не увеличивает частоту и степень выраженности постлучевого фиброза и жирового некроза. Кроме того, в представленной работе выполнена оценка локального контроля у пациенток после дополнительного облучения ложа удаленной опухоли с помощью внутритканевой брахитерапии источником высокой мощности дозы Ir192.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Проведенное исследование указывает на преимущества ВДБТ перед дистанционным облучением в режиме электронов и фотонов, которое заключается в достоверном снижении радиационной нагрузки на органы риска такие, как сердце, коронарные сосуды, ипсилатеральное легкое, кожа с подкожно-жировой клетчаткой, оставшаяся ткань молочной железы и печень.

Обязательным этапом подготовки пациентов к проведению дополнительного облучения ложа удаленной опухоли при РМЖ является маркировка ложа удаленной опухоли во время хирургического этапа лечения, а также использование при планировании лучевой терапии данных предоперационных КТ.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна

Представленная работа выполнена на современном научно-методическом уровне. Автору удалось успешно реализовать поставленные исследовательские задачи и сформулировать обоснованные выводы. Достаточный объем выборки, использование современных подходов лечения, подробно описанные алгоритмы, позволяют не сомневаться в достоверности

полученных результатов. Выносимые на защиту положения актуальны и подтверждены данными, полученными в анализе исследования. Полученные автором результаты доложены на российских и международных конференциях, опубликованы в 9 печатных работах, из них 3 - в отечественных изданиях международной реферативной базе данных и системе цитирования Scopus. Подготовлено 1 учебное пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Текущие результаты проведенного исследования показывают перспективы метода внутритканевой брахитерапии источником Ir192 высокой мощности дозы в рамках комплексного лечения пациенток с диагнозом рак молочной железы, что позволит уменьшить радиационную нагрузку на основные органы риска, а также улучшить показатели локального контроля. Очевидна необходимость проведения дальнейших исследований для более всестороннего изучения данной проблемы.

Оценка структуры и содержания работы

В диссертационной работе Акуловой И.А. проведена комплексная оценка дозиметрических планов облучения ложа удаленной опухоли с помощью различных методов дополнительного облучения. Проанализирован косметический результат лечения у женщин после дополнительного облучения ложа удаленной опухоли. Также разработан алгоритм определения ложа опухоли на основании неригидной деформируемой регистрации пред- и послеоперационных КТ-изображений. В представленной работе представлены данные локального контроля у пациенток после дополнительного облучения ложа удаленной опухоли с помощью внутритканевой брахитерапии источником высокой мощности дозы Ir192.

Диссертационная работа построена по традиционному плану, объем составляет 122 страницы компьютерной верстки машинописного текста. Работа проиллюстрирована 38 рисунками и 20 таблицами.

Во введении показана актуальность темы исследования, степень разработанности темы, отображен личный вклад автора, корректно сформулированы цель и задачи работы, определены научная новизна, практическая значимость и положения, выносимые на защиту. Согласно цели и задачам, диссертационное исследование направлено на изучение внутритканевой брахитерапии источником высокой мощности дозы Ir¹⁹² в качестве компонента послеоперационной лучевой терапии больных РМЖ после органосохраняющего хирургического лечения.

В первую главу включен анализ 132 источников отечественной и зарубежной литературы. Автор подробно описал различные методики дополнительного облучения ложа удаленной опухоли, а также показал влияние ионизирующего излучения на критические органы. Основное внимание уделяется радиационно-индуцированным повреждениям сердца и легочной ткани, а также косметическому результату лечения пациенток РМЖ. В обзоре литературы автор продемонстрировал глубокое понимание исследуемой темы и определил цель и задачи диссертационной работы, а также пути их решения.

В главе «Материалы и методы» представлена характеристика 168 больных раком молочной железы, которые получали лучевое лечение в ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России в период с 2016 по 2017 гг. Подробно описаны методы подведения дополнительной дозы к ложу удаленной опухоли у больных РМЖ с помощью внутритканевой брахитерапии источником Ir¹⁹² высокой мощности дозы, 3D-конформного дистанционного облучения в режиме фотонов на линейном ускорителе с энергией тормозного излучения 6 МэВ, а также облучения с помощью электронов различной энергии. Автором проведен тщательный сравнительный анализ трех методик облучения по основным

дозиметрическим показателям, характеризующим распределение дозы в мишени, а также радиационную нагрузку на здоровые ткани и органы риска. Представлены субъективные и объективные методы оценки косметического результата лечения.

В главе приводится дизайн исследования, материалы исследования подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Достоверность сделанных выводов подтверждается достаточным объемом выборки и корректным использованием статистических методов.

В третьей главе диссертационной работы представлены результаты проведенных исследований. Следует отметить, что данная глава состоит из трех разделов. В первом разделе приведен подробный дозиметрический анализ планов дополнительного облучения ложа удаленной опухоли с помощью различных методов подведения дозы. Установлено, что топография ложа удаленной опухоли в большинстве случаев (у 71% больных) не соответствует послеоперационному рубцу и не может быть использована для топометрической подготовки дополнительного облучения ложа удаленной опухоли. Более точно установить топографию ложа позволяет неригидная деформируемая регистрация пред- и послеоперационных КТ-изображений, на основании чего разработан алгоритм определения ложа удаленной опухоли. Во втором разделе с помощью субъективного и объективного методов исследования, показано что использование ВДБТ источником Ir^{192} не оказывает негативного влияния на косметический результат лечения, данные подтверждены с помощью оценки маммографических данных. Кроме того, в третьем разделе продемонстрированы окончательные результаты лечения и установлены высокие показатели локального контроля у больных после подведения «boost» с помощью ВДБТ.

Диссертация заканчивается выводами, которые соответствуют задачам исследования и следуют из полученных результатов. Выводы статистически

достоверны, корректно сформулированы и являются основой для практических рекомендаций. В целом, работа написана литературным языком, хотя и имеются некоторые стилистические неточности и опечатки. Критических замечаний, ошибок и предложений при рецензии данной диссертационной работы не выявлено. Кроме того, в процессе рецензирования диссертации возникли следующие вопросы:

1. В работе показаны различия в дозовой нагрузке на коронарные сосуды при сравнении с дополнительным облучением ложа удалённой опухоли, проведенным в режиме дистанционной лучевой терапии. Как Вы считаете - останутся ли эти различия при сравнении с дистанционной лучевой терапией, проведенной на задержке дыхания на вдохе?
2. С Вашей точки зрения – для какой категории больных РМЖ проведение дополнительного облучения ложа удалённой опухоли с помощью методики ВДБТ даст наибольший выигрыш?

Заключение

Диссертационная работа Акуловой Ирины Александровны «Клиническое значение высокодозной брахитерапии при проведении дополнительного облучения ложа удаленной опухоли при раке молочной железы», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия», характеризуется научной новизной и практической значимостью, а также соответствуют паспорту специальности. Диссертация является самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение научной задачи – определение значения высокодозной брахитерапии при проведении дополнительного облучения ложа удаленной опухоли при раке молочной железы, имеющей значение для развития онкологии.

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости, достоверности полученных результатов и выводов, диссертационная работа Акуловой Ирины Александровны полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» Постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 20 марта 2021 года №426, от 11 сентября 2021 г. №1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Ведущий научный сотрудник

отделения радиотерапии

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

доктор медицинских наук

Трофимова Оксана Петровна

«02» октября 2023 г.

Подпись Оксаны Петровны Трофимовой «заверяю»:

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,

кандидат медицинских наук

Кубасова И.Ю.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

115522, г. Москва, Каширское шоссе, 24,

Тел. 8 (499) 324-24-24,

Email: info@ronc.ru,

Сайт: www.ronc.ru.