

УТВЕРЖДАЮ

Директор  
государственного  
научного учреждения  
национальный  
медицинский центр  
Федерального  
бюджетного  
«Томский  
исследовательский  
центр Российской  
академии наук»,

д.б.н., профессор, академик РАН

В.А. Степанов

« 03 » октября 2023 г.



### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

**Федерального государственного бюджетного научного учреждения  
«Томский национальный исследовательский медицинский центр  
Российской академии наук» о научно-практической значимости  
диссертации Акуловой Ирины Александровны «Клиническое значение  
высокодозной брахитерапии при проведении дополнительного облучения  
ложа удаленной опухоли при раке молочной железы», представленной к  
защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по  
специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.**

#### Актуальность темы диссертации

Рак молочной железы (РМЖ) является одной из наиболее часто выявляемых опухолей у женского населения Российской Федерации. Многоцентровые рандомизированные исследования указывают на то, что в настоящее время лучевая терапия является неотъемлемым компонентом органосохраняющего лечения рака молочной железы, так как достоверно увеличивает показатели общей и безрецидивной выживаемости. Однако, накопленный опыт указывает на то, что 67-100% локальных рецидивов возникает вблизи ложа удаленной опухоли. Эти данные послужили

основанием для изучения возможности дополнительного облучения ложа удаленной опухоли («boost»).

В настоящее время существует несколько методов подведения «boost» на ложе удалённой опухоли молочной железы. Чаще всего с этой целью используют дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) с помощью фотонов или электронов, а также, внутритканевую лучевую терапию источниками высокой мощности дозы (ВДБТ). Использование ВДБТ в качестве метода дополнительного облучения ложа опухоли имеет ряд преимуществ, так как позволяет подвести тумороцидную дозу даже при глубоком расположении мишени, при этом существенно снижая лучевую нагрузку на окружающие органы риска.

Использование ВДБТ в качестве метода проведения «boost» может существенно уменьшить объем облучаемых здоровых тканей молочной железы, а также, снизить лучевую нагрузку на кожу и подкожную клетчатку. Это, в свою очередь, может привести к уменьшению вероятности возникновения телеангиоэктазий, локализованного фиброза и жирового некроза и, тем самым, улучшить косметические результаты лечения.

Таким образом, важность решения таких проблем, как снижение токсичности лучевой терапии, сохранение высокого качества жизни и достижение хороших косметических результатов лечения является важной и актуальной задачей.

### **Научная новизна работы**

В представленном исследовании Акулова И.А. проанализировала ионизирующую нагрузку на основные органы риска при проведении дополнительного облучения ложа удаленной опухоли с помощью внутритканевой и дистанционной лучевой терапии. Автором предложен простой и точный способ определения топографии ложа удаленной опухоли на основании неригидной деформируемой регистрации пред- и послеоперационных КТ-изображений. Следует отметить, что предложенный способ может одновременно использоваться при планировании

дополнительного облучения с помощью фотонов и электронов. Акулова И.А. провела сравнительный анализ косметического результата лечения у женщин после проведения «boost», и показала, что дополнительное облучение ложа удаленной опухоли с помощью ВДБТ не увеличивает частоту и степень выраженности постлучевого фиброза и жирового некроза, в связи с чем не ухудшает косметический эффект лучевой терапии. Кроме того, Акулова И.А. проанализировала результаты лечения пациенток после дополнительного облучения ложа удаленной опухоли с помощью внутритканевой брахитерапии источником высокой мощности дозы  $\text{Ir}^{192}$  и показала низкую частоту локальных рецидивов.

### **Обоснованность и достоверность научных положений и выводов**

В диссертационной работе Акуловой И.А. представлены данные 168 пациенток, которым было проведено лечение в ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России в период с 2016 по 2017 гг.

Систематизацию, статистический анализ и визуализацию данных проводили с помощью R v. 3.6.2. Материалы исследования подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа.

Индивидуальное планирование лучевой терапии и тщательный контрольный осмотр всех пациенток, корректная статистическая обработка полученных результатов, разнообразие и адекватность иллюстративного материала обеспечивают аргументированность, а также подтверждают достоверность и обоснованность научных положений, выводов и заключения диссертации.

### **Оценка структуры и содержания работы**

Диссертационная работа Акуловой И.А. написана по стандартной схеме и в традиционном стиле. Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста. Работа состоит из введения, трех глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования – анализ дозиметрических планов лечения, косметический результат лечения и

результаты лечения пациенток после дополнительного облучения ложа опухоли с помощью высокодозной брахитерапии), обсуждения результатов и заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя, содержащего 132 современных публикаций отечественных и зарубежных авторов.

Введение отражает актуальность темы диссертационного исследования, степень разработанности темы. В этом разделе определен личный вклад соискателя, сформулированы цель и задачи работы, показаны научная новизна и практическая значимость, приведены положения, выносимые на защиту, а также степень достоверности и апробации результатов. Согласно цели и задачам, диссертационное исследование направлено на изучение клинического значения внутритканевой брахитерапии источником высокой мощности дозы Ir192 в качестве компонента послеоперационной лучевой терапии больных РМЖ после органосохраняющего хирургического лечения.

На основании введения можно заключить о соответствии диссертационной работы заявленной специальности.

В обзоре литературы соискателем выполнен анализ научных данных, отражающих современные представления о лучевой терапии у пациенток РМЖ после органосохраняющего лечения. В обзоре обобщаются актуальные знания о различных методах дополнительного облучения ложа удаленной опухоли, таких как внутритканевая брахитерапия источником высокой мощности дозы Ir1<sup>92</sup> и дистанционное облучение в режиме фотонов и электронов. Подробно описаны нежелательные явления со стороны здоровых тканей и органов риска при проведении лучевой терапии. Проанализированы косметические результаты лучевого лечения. Всесторонний анализ изучаемого вопроса позволил сформулировать цель и задачи исследования, а также определить подходы к их решению.

В главе «Материалы и методы исследования» представлена характеристика включенных в диссертационное исследование 168 больных раком молочной железы, разделенный на три группы в зависимости от способа

подведения дополнительной дозы на ложе удаленной опухоли. В главе приводится дизайн исследования, подробная характеристика и распределение пациенток по исследуемым группам. Подробно описаны этапы проведения «boost» и формирования дозиметрических планов лечения с помощью внутритканевой брахитерапии источником  $\text{Ir}^{192}$  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 с различной энергией. Описаны субъективные и объективные способы оценки косметического эффекта проведенной лучевой терапии.

В третьей главе непосредственно представлены результаты диссертационного исследования соискателя. Доказано преимущество внутритканевой брахитерапии источником  $\text{Ir}^{192}$  высокой мощности дозы при планировании дополнительного облучения ложа опухоли по сравнению с использованием электронов и фотонов, так как позволяет снизить лучевую нагрузку на органы риска: миокард, нисходящий отдел левой коронарной артерии, ипсилатеральное легкое, кожу и подкожно-жировую клетчатку, а также здоровую ткань молочной железы. Установлено, что использование внутритканевой брахитерапии источником  $\text{Ir}^{192}$  высокой мощности дозы не ухудшает косметический результат лечения. Выявлено, что топография накожного послеоперационного рубца соответствовала топографии ложа удаленной опухоли только в 29% случаев, что не позволяет использовать его для топометрической подготовки к дополнительному облучению ложа удаленной опухоли. Показано, что для более точного определения топографии ложа удаленной опухоли необходимо использовать данные предоперационного КТ-исследования. Кроме того, установлено, что проведение дополнительного облучения ложа удаленной опухоли с помощью внутритканевой брахитерапии источником высокой мощности дозы  $\text{Ir}^{192}$  у пациенток после органосохраняющего лечения обеспечивает высокие показатели локального контроля.

Выводы и практические рекомендации четко сформулированы и обоснованы.

### **Научно-практическая значимость исследования**

Диссертационная работа Акуловой Ирины Александровны на тему «Клиническое значение высокодозной брахитерапии при проведении дополнительного облучения ложа удаленной опухоли при раке молочной железы» имеет большую значимость для современной медицинской науки и практики.

Проведенное исследование позволяет рекомендовать внутритканевую брахитерапию источником  $\text{Ir}^{192}$  высокой мощности дозы для широкого клинического применения при облучении ложа удаленной опухоли у пациентов после органосохраняющего лечения, так как метод позволяет снизить радиационную нагрузку на критические органы, такие как миокард и коронарные сосуды, ипсилатеральное легкое, кожу и подкожножировую клетчатку, здоровую ткань молочной железы, не ухудшает косметический результат лечения, а также не увеличивает частоту и степень выраженности постлучевого фиброза и жирового некроза.

Для формирования клинического объема облучения при проведении «boost» на ложе опухоли необходимо использовать маркеры, установленные хирургом во время операции, а также, данные предоперационных диагностических исследований, поскольку послеоперационный кожный рубец, как правило, не отражает истинную топографию ложа опухоли.

Результаты диссертационного исследования внедрены в научно-практическую деятельность научного отделения радиационной онкологии и ядерной медицины и научного отделения опухолей молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Апробация работы и реализация научных результатов**

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.

### **Заключение**

Диссертационная работа Акуловой Ирины Александровны «Клиническое значение высокодозной брахитерапии при проведении дополнительного облучения ложа удаленной опухоли при раке молочной железы» является законченным научно-квалификационным трудом, в которой содержится решение актуальной научной задачи – анализ эффективности и безопасности технологии поведения дополнительной дозы к ложу удаленной опухоли после проведения органосохраняющих операций у больных раком молочной железы.

По своей актуальности, научной новизне, научной и практической значимости, объему проведенного исследования, глубине анализа полученных данных и их достоверности, совокупности использованных методов, диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 года (с изменениями в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г., №650 от 29.05.2017 г., № 1024 от 28.08.2017 г., №1168 от 01.10.2018 г., №1539 от 11.09.2021 г., № 101 от 26.01.2023 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, а автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Отзыв на диссертацию Акуловой И.А. «Клиническое значение высокодозной брахитерапии при проведении дополнительного облучения ложа удаленной опухоли при раке молочной железы» обсужден и одобрен на

заседании отделения радиотерапии Научно-исследовательского института онкологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук НИИ онкологии Томского НИМЦ, протокол № 5 от «22» мая 2023 года.

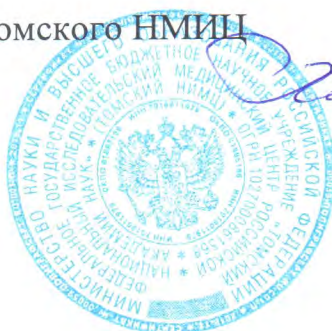
Доктор медицинских наук, профессор РАН,  
заведующий отделением радиотерапии  
НИИ онкологии Томского НИМЦ,  
главный внештатный радиотерапевт  
по Сибирскому федеральному округу

Старцева Жанна Александровна

«03» октября 2023 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора РАН Старцевой Ж.А.  
«ЗАВЕРЯЮ»:

Ученый секретарь Томского НИМЦ  
к.б.н.



Хитринская Ирина Юрьевна

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Адрес: 6340050, г. Томск, ул. Набережная реки Ушайки, д. 10

телефон: 8-(3822) 51-10-39, e-mail: center@tnimc.ru, www.tnimc.ru