

О Т З Ы В

Официального оппонента доктора медицинских наук Киселевой Марины Викторовны на диссертационную работу Салима (Ислима) Нидаля «Сравнительное изучение современных методов радиотерапии рака молочной железы», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 – «Лучевая диагностика, лучевая терапия».

Актуальность темы диссертации.

Рак молочной железы – наиболее частое злокачественное заболевание у женщин в России. В нашей стране в 2017 году им заболело 70569 человек, что составило 89,6 на 100 тысяч женского населения. Кижаяев Е.В. и соавт., (2018) вычислили, что новый случай появляется каждые 13 секунд. В нашей стране рак молочной железы в структуре онкологической заболеваемости составляет примерно 20-21% от всех новообразований у женщин. Всемирная Организация Здравоохранения считает, что в Европе рак молочной железы тоже занимает первое место среди злокачественных опухолей у женщин. Поэтому все научные исследования, направленные на снижение смертности от рака молочной железы, имеют большое социальное значение и, без сомнения, актуальны. Диссертация Салима (Ислима) Нидаля без сомнения находится в их числе.

Значение ионизирующего излучения в излечении от рака молочной железы трудно переоценить. Сегодня без лучевого лечения не обходится практически ни одна больная женщина и ни один больной мужчина. Однако, у лучевой терапии, как и у других способов лечения, кроме лечебного есть и побочное действие. Среди побочных эффектов облучения лучевых терапевтов сегодня особенно беспокоят сердечные осложнения и радиационно-индуцированные вторые злокачественные заболевания, которые могут скомпрометировать успех в излечении первичного рака молочной железы. Иначе говоря, неудовлетворительный исход может возникать при вылеченном злокачественном заболевании. Могут быть и более лёгкие побочные действия облучения:

повреждения кожи, фиброз облучённых тканей, плексит плечевого сплетения нервов, лучевой эзофагит.

Современные лучевые терапевты имеют для лечения рака молочной железы совершенные методы облучения. У радиотерапевтов теперь есть возможность минимизировать вышеперечисленные осложнения, однако, даже имеющийся уровень сердечных осложнений и вторых опухолей из-за их значимости и сегодня требует совершенствования метода лучевого лечения и недопущения избыточно вредного действия ионизирующего излучения на сердце и другие здоровые органы.

При раке левой молочной железы, сопровождающемся показаниями к лучевому воздействию на метастазы в парастернальных лимфатических узлах, на протяжении 20 лет после излечения от злокачественной болезни у 5-8% больных возникает ишемическая болезнь сердца, от которой умирает половина из них. То же происходит при правостороннем раке, но тогда неблагоприятные отдалённые осложнения проявляются нарушениями ритма сердца. Ещё одна группа побочных эффектов заключается в развитии вторичных радиационно-индуцированных злокачественных опухолей. В среднем при сроке наблюдения 12 лет вторые злокачественные опухоли (раки, лимфомы и др.) возникают более, чем у 6% женщин, вылеченных от рака молочной железы, а с увеличением времени наблюдения (выживания) их количество нарастает. При ошибках в выборе метода и в технике облучения осложнений будет на много больше.

Анализ современной литературы показывает, что при изучении лучевых осложнений внимание уделяется в основном биологическому эффекту от сравнительно больших поглощённых доз. Упомянутые же радиационно-индуцированные вторые опухоли являются следствием действия малых доз ионизирующего излучения. Этому аспекту в радиационной онкологии уделяется незаслуженно мало внимания, работ по этому вопросу практически нет. Автор глубоко и подробно изучил распределение в организме больных малых доз ионизирующего излучения за пределами планируемого объёма мишени. Эта глубокая и подробная проработка распределения малых доз ионизирующего

излучения за пределами мишени, изучение так называемой низкодозной ванны (low dose bath, LDB) является существенным достоинством диссертации Салима (Ислима) Нидаля.

Анализируя современную литературу можно найти результаты исследований только по некоторым названным. Для радиотерапевтов они важны, но на фоне происходящей в наши дни аппаратной и программной революции в радиационной онкологии уже не достаточны и приобретают историческое свойство, отражают прошлое, а не настоящее положение дел. Лучевые терапевты, остро нуждаются в новых данных, которые были бы получены в условиях проведения современных высокотехнологичных радиотерапевтических процедур, которые в настоящее время проводятся не только значительно точнее, но и значительно бóльшими дозами излучения. Здесь же необходимо сказать, что лучевое лечение стало фактически химиолучевым и проводится на фоне агрессивных противораковых лекарств, усиливающих побочное действие излучения. Перед нами остро стоит необходимость в дополнении или уточнении старых рекомендаций по методам облучения в связи с новыми условиями лучевого лечения. Диссертация Салима (Ислима) Нидаля «Сравнительное изучение современных методов радиотерапии рака молочной железы» посвящена поиску ответов на насущные вопросы современности и несомненно актуальна и отличается новизной.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций.

Диссертация Салима (Ислима) Нидаля основана на изучении материалов адъювантного лучевого лечения 134 больных женщин с раком молочной железы в отделении лучевой терапии Европейского медицинского центра в Москве с 2015 по 2020 год, среди которых было 125 больных с односторонним заболеванием и 9 человек с синхронным двусторонним раком обеих молочных желёз, которые собраны автором в отдельную группу в специальном разделе.

Отмечается высокий научно-методический подход диссертанта к выполнению научной работы. Это касается методически тщательной подготовки

каждой больной к облучению с соблюдением всех нюансов, методики отбора больных, формирования групп. Больные женщины получали лучевое лечение на современных линейных ускорителях «TrueBeam» или «Trilogy» фирмы Varian. Дозиметрическое планирование облучения проводилось по методике, выбиравшейся медицинским физиком и радиотерапевтом на основе опыта, прошедшей далее обсуждение и утверждение на врачебной конференции. Для научно-исследовательских задач остальные методики облучения (дозиметрические планы) имитировались в системе дозиметрического планирования облучения. Сравнительная оценка планов делалась по гистограммам доза-объём и посрезовым анализом дозного распределения в планируемом объёме мишени, в критических органах и во всём облучаемом объёме. Всё это подтверждает обоснованность научных положений и выводов, сделанных диссертантом. Этому способствует однообразная основа для сравнения между собой данных, полученных в разных группах больных: использование одних и тех же контуров планируемого объёма мишени и критических органов для всех изучаемых вариантов плана (методов облучения) у одной и той же больной.

Проведённая научно-исследовательская работа позволила получить множество важных научных данных, количество и детализация которых, возможно, выходит за рамки кандидатской диссертации. Доктор Салим подтвердил имеющиеся немногочисленные результаты передового опыта в мире. Он также доказал высокое качество облучения по гомогенности распределения и конформности доставки дозы ионизирующего излучения в условиях совершенной аппаратной и программной обеспеченности. Автор показывает, что в современной радиотерапевтической практике необходимо увеличение штата лучевых терапевтов и медицинских физиков.

Характеристики поглощённых доз в критических органах при лечении рака молочной железы, полученные на современном материальном и методическом уровне, методами трёхмерной конформной радиотерапии (3DCRT), облучением с модуляцией интенсивности пучков (IMRT) и volumetric modulated arc therapy

(VMAT – русскоязычного эквивалента нет) призваны способствовать профилактике поздних неблагоприятных осложнений в жизненно важных органах и быть ориентиром в выборе методики облучения. Итоги изучения распределения в теле больных низких доз ионизирующего излучения за пределами обрабатываемого лечебными дозами объёма рекомендуется использовать в будущем для анализа вторичных радиационно-индуцированных злокачественных заболеваний у вылеченных от рака молочной железы. Последнее представляет собой задачу, сравнительно недавно поставленную перед радиотерапией Международной комиссией по радиологическим измерениям и единицам, результатов решения которой мы до настоящей диссертации не видели.

Основные результаты диссертации сосредоточены в таблице 6. Только на первый взгляд она может показаться перегруженной, громоздкой. На самом деле она чрезвычайно полезна практикующему радиотерапевту, а с научной точки зрения представляет собой совокупность данных, выходящих за рамки кандидатской диссертации. Таблица 6 состоит из так называемых блоков, соответствующих клиническим и дозиметрическим особенностям разных клинических форм рака молочной железы. Результаты в каждом блоке по сути представляют отдельные практические выводы, и их получится несколько десятков. Естественно, представить их в разделе «выводы» в рамках диссертации невозможно. Автор вынужден был сконцентрировать их в количестве пяти. Эти пять выводов отражают наиболее практически значимую суть и выглядят на первый взгляд несколько громоздкими, однако, внимательное изучение диссертации заставляет назвать их полновесными.

Для выполнения диссертационной работы теоретической и методической базой было отделение лучевой терапии Европейского медицинского центра и кафедра радиотерапии и радиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Это позволило детально исследовать многие параметры: распределение низких доз вне планируемого объёма мишени и в критических органах при лечении рака правой и левой молочной железы отдельно при разных стадиях болезни в зависимости от способа облучения; выработать современные практические

рекомендации по лучевому лечению рака молочной железы, которые новы и актуальны, а полученные выводы считать достоверными.

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций исследования убедительно подтверждается сопоставлением их с данными передового отечественного и зарубежного опыта. Обоснованность названных аспектов диссертации подтверждается и их практическим использованием, о чём свидетельствуют акты об их внедрении в практику и в учебный процесс (акты от 25.02.2020, 05.03.2020 и 18.05.2020 г.), широким обсуждением на международных и всероссийских научных форумах и конгрессах, 11-ю публикациями основных положений диссертационной работы в рецензируемых научных изданиях, в том числе 4 из перечня ВАК.

Личный вклад автора.

Будучи опытным радиотерапевтом, Салим (Ислим) Нидадь лично проводил первичный приём больных и разрабатывал план лечения, осуществлял их предтопометрическую подготовку и топометрию, участвовал в проведении радиотерапевтических процедур. Автор принимал участие в имитации альтернативных методов облучения, формировал базу данных, проводил аналитическую и статистическую обработку результатов, публиковал их в научных изданиях и устных докладах.

Достоверность и новизна результатов проведенных исследований

Достоверность результатов проведенных исследований подтверждается представительностью исходных данных: методологическая база исследования включала применение в рамках системного подхода клинического, инструментального, современного программного и статистического методов; обследование. Топометрическая подготовка пациенток и само лучевое лечение проводилось на современном сертифицированном и откалиброванном оборудовании: топометрия выполнялась на спиральном компьютерном томографе Philips Brilliance Big Bore в положении для облучения с использованием фиксирующего устройства QUEST™ Breastboard RT-4543

фирмы «Qfix». Все больные получали лучевое лечение на одном из двух линейных ускорителей фирмы Varian: «TrueBeam» или «Trilogy». Эти облучатели обладают практически одинаковыми терапевтическими характеристиками и одинаково подходят для получения результатов диссертации. Исследовалось дистанционное облучение по трём методикам: 3DCRT, IMRT и VMAT в наиболее близких для России вариантах.

Планы лечения были созданы в компьютерной планирующей системе «Eclipse» v.15.5 производства Varian Medical System (Palo Alto, USA). Для расчёта дозы использовался алгоритм Anisotropic Analytical Algorithm (Version 11.0.31). IMRT и VMAT планы были проверены на соответствие дозному распределению, полученному при контроле на матрице ArcCheck (Sunnuclear).

Статистическая обработка полученных результатов выполнена в программах «IBM SPSS Statistics» и «Microsoft Excel». Анализ данных проводился с использованием непараметрического критерия Краскала–Уоллиса для независимых выборок с учётом локализации процесса (правая/левая сторона), конфигурации планируемого объёма мишени и использованных методов облучения. Каждый этап статистического анализа соотнесён с группами данных в таблице 6. При парных сравнениях (3DCRT-IMRT, VMAT-3DCRT, IMRT-VMAT) для формирования выводов использована статистическая значимость различий. Свидетельством статистической значимости результата, достойного содержательной интерпретации, являлась величина $p \leq 0,05$.

Комплексная оценка вместе с математическим анализом полученных соискателем результатов проведенных диссертационных исследований, позволяют сделать вывод о достоверности и обоснованности предложенных способов индивидуального выбора методов радиотерапии рака молочной железы в зависимости от клинического объёма мишени (стадии заболевания) и выполненной хирургической операции и рекомендовать их для внедрения в практическое звено российского здравоохранения.

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается использованием их в качестве теоретической и методической базы трудов ведущих отечественных учёных в области лучевого лечения рака молочной железы.

В отличие от обычно представленного в литературе ретроспективного анализа дозного распределения при лучевом лечении рака молочной железы методиками 3DCRT, IMRT и VMAT, часто не всеми сразу, в разных учреждениях и на разной аппаратуре, в диссертации Салима (Ислима) Нидаля на тему «Сравнительное изучение современных методов радиотерапии рака молочной железы» все три метода изучались одновременно, на одних и тех же больных, в одних руках и на аппаратуре последнего поколения. Работа построена на основе новейших методических рекомендаций экспертов России, Европы и Америки по лучевому лечению рака молочной железы (с 2015 по 2019 г соответственно этапам выполнения работы). На основе этих новейших указаний установлены современные клинические и дозиметрические параметры облучения при раке молочной железы. Впервые показана дозовая нагрузка на проводящую систему сердца, что представляет абсолютную новизну. Идя навстречу современным тенденциям российского здравоохранения, диссертант доказал возможность и необходимость персонифицированного подхода к лечению пациенток с раком молочной железы.

Впервые подробно изучено правостороннее облучение и дозовая нагрузка на проводящую систему сердца при разных методах лучевого лечения рака молочной железы; дозовые нагрузки на отдельные сердечные структуры исследованы дифференцировано. Важность получения таких сведений убедительно раскрыта в описании побочных эффектов лучевого лечения рака молочной железы в обзоре литературы. Полученные автором результаты должны быть особенно важны при лечении пациенток исходно с сердечными заболеваниями, а никаких сведений об этом мы до сих пор не имели.

Доказывая необходимость персонифицированного подхода к лучевому лечению рака молочной железы автор шёл путём изучения одновременно на

одних и тех же пациентках, в стенах одного учреждения на аппаратуре последнего поколения всех трёх методов: 3DCRT, IMRT и VMAT, подход редко демонстрируемый в современных исследованиях.

Диссертация подробно описывает новые вопросы теории дозиметрического планирования облучения, имеющие значение не только в узкой рассматриваемой области, но и в целом в лучевой терапии. Впервые в работе изучением low dose bath созданы предпосылки для изучения соотношения доза-объём-эффект в remaining at risk volume и для оценки самых дальних осложнений. Разработаны конкретные рекомендации по методическому совершенствованию лучевого лечения рака молочной железы на наиболее современной материально-технической и теоретической базе, заложена основа для дальнейших более углублённых научных исследований по проблеме; издано методическое пособие по лучевому лечению рака молочной железы для радиотерапевтов, смежных специалистов и студентов, которое внедрено в практическую деятельность нескольких радиотерапевтических учреждений и кафедр радиотерапии (акт от 28.02.2020).

Основные научные положения и выводы диссертации достаточно полно изложены в опубликованных работах. Среди них особое место занимают методические рекомендации «Лучевое лечение рака молочной железы», которые изданы типографским способом как монография на 105 страницах большого формата с обилием красочных демонстративных рисунков и множеством таблиц. Исследованные методы современной радиотерапии описаны подробно, детали их раскрыты, всё написано радиотерапевтически адекватно. В литературном обзоре автор также подробно излагает альтернативные методы других учреждений, что увеличивает практическую ценность работы. Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации.

Диссертация Салима (Ислима) Нидаля «Сравнительное изучение современных методов радиотерапии рака молочной железы» оформлена в традиционном стиле и в соответствии с правилами, изложена на 230 страницах, содержит 53 красочных демонстративных рисунка и 8 основных таблиц с

множеством практически полезных данных, не считая таблиц с данными статистической обработки результатов. Иллюстративная графика высокого уровня, полностью отражает методики и результаты до мельчайших деталей. Список литературы состоит из 23 отечественных и 153 иностранных источников. Диссертация написана чётким понятным языком со строгим соблюдением понятий, вкладываемых в специальные термины.

Выводы соответствуют целям и задачам исследования.

Замечания:

Раздел 5.2.2. диссертации называется «Анализ современных методов облучения». Представляется более подходящим название «Дозы в органах риска, при билатеральном РТВ», как написано в заглавии посвящённой этому таблицы 8. Автору удалось наблюдать редкое по количеству число случаев двустороннего рака молочной железы за короткий период времени. Эта группа неоднородна и не подлежит статистическому анализу, что не позволяет считать применённое название раздела в полной мере справедливым, хотя, по сути, автор правильно к этому отнёсся, к самому содержанию раздела и к комментариям к нему претензий нет.

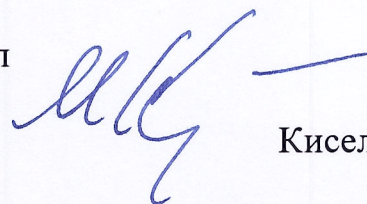
В главе «Практические рекомендации» автор кроме собственных практических выводов приводит ссылки на литературу, что не принято в практических рекомендациях.

Указанные замечание не имеют принципиального характера и не снижают качества выполненного диссертационного исследования.

Диссертационная работа Салима (Ислима) Нидаля «Сравнительное изучение современных методов радиотерапии рака молочной железы» по специальности 14.01.13 – «Лучевая диагностика, лучевая терапия» является завершённой научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи и имеющей большую теоретическую, практическую ценность и социальную значимость, что соответствует требованиям п. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней (постановление Правительства РФ

№ 842 от 24.09.2013 г., в ред. от 01.10.2018г. № 1168,)), а сам автор заслуживает присуждения ему искомой степени кандидата медицинских наук.

зав. отделением новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы МРНЦ им А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
доктор медицинских наук

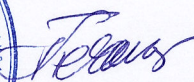


Киселева М. В.

Подпись М.В. Киселевой «заверяю»

27.01.2021г.

Ученый секретарь
МРНЦ им А.Ф. Цыба – филиал
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
кандидат биологических наук



Печенина Н.А.

249036, Российская Федерация,
Калужская область, г. Обнинск,
ул. Королёва, д. 4
E-mail mrrc@mrrc.obninsk.ru