

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 001.017.01 НА БАЗЕ  
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. БЛОХИНА» МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА  
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

дата защиты 15 апреля 2021 г., протокол № 11

О присуждении Абдужаппарову Аброру Сулаймановичу, гражданину Республики Узбекистан, степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Сравнительная эффективность стандартного и гипофракционного курса лучевой терапии при неoadъювантном химиолучевом лечении больных местнораспространенным раком прямой кишки» в виде рукописи по специальностям 14.01.12 – Онкология («медицинские науки»), 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия («медицинские науки») принята к защите 03 декабря 2020 года, протокол №36, диссертационным советом Д 001.017.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва, 115478, Каширское шоссе, д.24, Приказ о создании диссертационного совета №105/нк от 11.04.2012 г).

Соискатель Абдужаппаров Аброр Сулайманович, 1989 года рождения, в 2014 году окончил Ташкентский педиатрический медицинский институт Министерства здравоохранения Республики Узбекистан по специальности «Лечебное дело».

С 2017 года по 2020 год обучался в аспирантуре по специальности 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия на базе отделения радиотерапии научно-исследовательского института (НИИ) клинической и экспериментальной радиологии федерального государственного бюджетного учреждения

«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России).

В настоящий момент не работает.

Диссертация выполнена в отделении радиотерапии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

**Научные руководители:**

Ткачев Сергей Иванович, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, НИИ клинической и экспериментальной радиологии, отделение радиотерапии, ведущий научный сотрудник;

Алиев Вячеслав Афандиевич, доктор медицинских наук, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, онкологическое отделение хирургических методов лечения №3 (колопроктологии), старший научный сотрудник.

**Официальные оппоненты:**

Чуприк-Малиновская Татьяна Петровна, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, отделение радиотерапии, заведующая;

Рыбаков Евгений Геннадиевич, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерство здравоохранения Российской Федерации, отдел онкопроктологии, руководитель.

дали положительные отзывы о диссертации.

**Ведущая организация** федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства



здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, в своем положительном заключении, составленном Паньшиным Георгием Александровичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим научно-исследовательским отделом инновационных технологий радиотерапии и химиолучевого лечения злокачественных новообразований, и утвержденном Солодким Владимиром Алексеевичем, доктором медицинских наук, профессором, академиком РАН, директором, указала, что диссертация является законченной научно-квалификационной работой, в которой осуществлено решение актуальной научной и практической задачи современной клинической онкологии по определению наиболее эффективной, менее токсичной и экономически выгодной методики радиотерапии. Диссертационная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №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 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – Онкология и 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия.

Соискатель имеет 3 научных публикации, из них по теме диссертации — 3, из них 3 статьи опубликовано в журналах, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных Абдужаппаровым Аброром Сулаймановичем работах. Научные публикации написаны в соавторстве, при личном вкладе соискателя не менее 80%, общий объем научных изданий составляет 1,2 печатных листа. Статьи соискателя имеют научно-теоретический и научно-практический характер. В опубликованных работах отражены основные результаты работы. Применение гипофракционного режима лучевой терапии позволяет сократить продолжительность курса НХЛТ, в среднем, на 16 дней. Сравнительная оценка результатов лечения не показала

статистически значимых различий в показателях клинического ответа опухоли и выраженности лечебного патоморфоза, в частоте развития ранних и поздних лучевых повреждений и гематологической токсичности а так же в показателях трёхлетней общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования и в частоте развитии локорегионарных рецидивов.

**Наиболее значимые работы по теме диссертации:**

1. Ткачев, С.И. Неoadьювантная химиолучевая терапия местнораспространенного рака прямой кишки в режиме гипофракционирования (клиническое наблюдение) / С.И. Ткачев, А.С. Абдужаппаров, В.А. Алиев, Ю.А. Барсуков, Ж.М. Мадьяров // Тазовая хирургия и онкология. – 2019. – Том 9. – №4. – С.48-56.
2. Абдужаппаров, А.С. Непосредственные результаты пролонгированного курса неoadьювантной химиолучевой терапии больных местнораспространенным раком прямой кишки: сравнение классического и гипофракционного режимов / А.С. Абдужаппаров, С.И. Ткачев, В.А. Алиев, Д.С. Романов, А.В. Назаренко, Ю.А. Барсуков, Т.Н. Борисова, В.В. Глебовская // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2020. – Том 65. – №2. – С.34-43.
3. Абдужаппаров, А.С. Результаты неoadьювантной химиолучевой терапии больных местнораспространенным раком прямой кишки. Сравнительная эффективность режимов гипофракционирования и классического фракционирования / А.С. Абдужаппаров, С.И. Ткачев, В.А. Алиев, Д.С. Романов, Ж.М. Мадьяров, В.В. Глебовская // Тазовая хирургия и онкология. – 2020. – Том 10. – №2. – С. 19-27.

**На диссертацию и автореферат поступили отзывы из:**

Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан. Отзыв составлен заместителем директора по научной работе, доктором медицинских наук Юсупбековым А. А. В отзыве указано, что диссертационная работа представляет собой законченную научно-



квалификационную работу, в которой предлагается новое решение актуальной задачи радиационной онкологии. Диссертация соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №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 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – Онкология, 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия;

федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв составлен доцентом кафедры онкологии факультета дополнительного профессионального образования, кандидатом медицинских наук Хайленко Денисом Викторовичем. В отзыве указано, что диссертационная работа соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №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 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – Онкология, 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия.

Отзывы целиком положительные, замечаний нет.

#### **Обоснование выбора оппонентов и ведущей организации.**

Оппоненты выбраны из числа компетентных в соответствующей отрасли науки ученых, имеющих публикации в соответствующей сфере исследования и давших на это свое согласие. Ведущая организация выбрана как центр, широко

известный своими достижениями в области клинической онкологии, способный определить научную и практическую ценность диссертации, и имеющий ученых, являющихся безусловными специалистами по теме защищаемой диссертации, что подтверждается наличием научных трудов по рассматриваемым в диссертации проблемам.

**Диссертационный совет** отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

**Разработана** новая методика лучевой терапии в режиме гипофракционирования для лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки. Методика заключается в подведении разовой очаговой дозы 4 Гр три раза в неделю за 10 сеансов, благодаря чему более высокая доза ионизирующего излучения подводится в планируемый объем мишени в сжатые сроки.

**Предложено** проведение сравнительного анализа эффективности и переносимости стандартного и гипофракционного режимов лучевой терапии при пролонгированном курсе НХЛТ больных местнораспространенным раком прямой кишки для определения наиболее эффективной, менее токсичной и экономически выгодной методики радиотерапии.

**Доказана**, что применение гипофракционного режима лучевой терапии позволяет сократить продолжительность курса НХЛТ в среднем на 16 дней. Уменьшение количества сеансов ЛТ в 2,8 раза, что позволяет снизить нагрузку на радиотерапевтическое оборудование, увеличив его пропускную способность, а также уменьшить амортизацию оборудования, продлив его срок эксплуатации.

**Введено** в практику химиолучевого лечения больных с местнораспространенным раком прямой кишки новая методика лучевого воздействия — режим гипофракционирования, которая показала высокую противоопухолевую эффективность.

**Теоретическая значимость исследования** обоснована тем, что:

**доказаны** положения, вносящие вклад в сохранение высоких онкологических результатов комплексного лечения больных



местнораспространенным раком прямой кишки, при этом не увеличивая частоту лучевых повреждений со стороны органов риска. Изучены трёхлетние показатели частоты локо-регионарных рецидивов и отдаленных метастазов, общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования, частота развития ранних и поздних лучевых повреждений после проведенной лучевой терапии.

Применительно к проблематике диссертации результативно использованы современные методики лучевой терапии, позволившие получить высокие цифры трехлетнего локального контроля и небольшое количество осложнений со стороны критических структур.

**Изложены** убедительные доказательства того, что проведение пролонгированного курса неoadьювантной химиолучевой терапии в режиме гипофракционирования не увеличивает токсичность лечения и при этом не ухудшает онкологические результаты лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки.

**Раскрыты** основные особенности в топометрической подготовке и планировании конформной лучевой терапии больных местнораспространенным раком прямой кишки в зависимости от клинической распространенности опухолевого процесса.

В данной работе **изучена** эффективность пролонгированного курса неoadьювантной химиолучевой терапии в режиме гипофракционирования, которая не уступает режиму классического фракционирования в противоопухолевой эффективности, в том числе в частоте достижения полного клинического и патоморфологического ответа опухоли, снижения клинической стадии опухоли. Лучевая терапия в режиме гипофракционирования не увеличивает частоту возникновения ранних и поздних лучевых повреждений и гематологической токсичности. Преимуществом же гипофракционного режима над классическим является его значительно меньшая продолжительность.

**Проведена модернизация** топометрической подготовки и планирование 3D-конформной лучевой терапии больных местнораспространенным раком прямой кишки. Также при разработке гипофракционного режима лучевой

терапии выбор оптимальной дозы облучения был основан на линейно-квадратичной модели (ЛКМ). Согласно этой модели, используя ЛКМ с соотношением для прямой кишки коэффициента  $\alpha/\beta = 3\text{Гр}$ , при использовании гиподифракционного режима эквивалентная доза составила 56 иГр.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:**

**Разработаны и внедрены** в клиническую практику отделения радиотерапии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России принципы проведения пролонгированного курса неoadьювантной химиолучевой терапии в режиме гиподифракционирования при лечении больных с местнораспространенным раком прямой кишки.

**Определены** перспективы практического использования полученных результатов для индивидуального подхода к лечению больных местнораспространенным раком прямой кишки.

**Создан и представлен** алгоритм проведения химиолучевого этапа в комплексном лечении больных местнораспространенным раком прямой кишки, после окончания курса НХЛТ планируется оперативное вмешательство.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

Работа выполнена на высоком методологическом уровне, на достаточном по количеству случаев клиническом материале, использованные методики соответствовали поставленным задачам. Достаточный объем клинического материала, использование высокотехнологичных методов диагностики и анализа получаемых данных, с применением компьютерных технологий, а также современных методов статистической обработки данных позволяют считать полученные результаты достоверными.

**Теория** согласуется с опубликованными литературными данными по теме диссертации, где отмечено, что лучевая терапия в режиме гиподифракционирования значительно уменьшает продолжительность курса химиолучевой терапии, но при этом не увеличивает токсичность радиотерапии.



**Идея базируется** на детальном анализе результатов наиболее значимых клинических исследований. Гипофракционный режим радиотерапии был впервые использован в лечении больных с местнораспространённым раком прямой кишки в 2010 году, а в течение последующего периода исследователи продолжали изучать пути повышения её эффективности и переносимости, что свидетельствует об актуальности выполненного исследования.

**Установлено,** что предложенный гипофракционный режим лучевой терапии может использоваться в лечении больных с местнораспространённым раком прямой кишки. Применение современных методик лучевой терапии приводит к снижению частоты лучевых повреждений, особенно значимых (III-IV степени). Проведено сравнение результатов автора и данных литературы, где рассматривается частота и выраженность осложнений со стороны кожи, мочевого пузыря и прямой кишки, получен меньший процент частоты осложнений.

**Использованы** современные методики обработки информации. Полученные результаты обработаны стандартными пакетами STATISTICA, v. 10 и IBM SPSS Statistics, v. 22. Для переменных, отражающих различные признаки, применялись методы описательной статистики. Для сравнения групп больных по частоте встречаемости признаков, представленных непараметрическими (номинальными) переменными, применяли тест  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность. Сравнение групп по факторам, представленным численными переменными, проводилась в зависимости от распределения признака. При нормальном распределении использовали t-критерий Стьюдента, при неправильном распределении независимых признаков – U-критерий Mann–Whitney. Во всех случаях анализ проводили с двусторонним значением p. Графики общей выживаемости и выживаемости без признаков заболевания производились по Каплан-Мейеру, для их сравнения применялся log-rank тест. Также для оценки роли определённого фактора в наличии или отсутствии определённого исхода использовался расчёт отношения шансов. Данные, полученные в результате статистической обработки, считались достоверно статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Личный вклад соискателя состоит в проведении всех этапов диссертационной работы, изучении отечественной и зарубежной литературы по данной научной тематике, изучении клинических и морфологических данных 150 больных местнораспространённым раком прямой кишки, проходивших комплексное обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России, статистической обработке собранных данных. Автором самостоятельно интерпретированы полученные результаты, сформулированы основные выводы и подготовлены публикации по выполненной работе на основании набранного материала.

### **Выводы диссертационного совета**

Диссертационная работа Абдужаппарова Аброра Сулаймановича «Сравнительная эффективность стандартного и гипофракционного курса лучевой терапии при неoadьювантном химиолучевом лечении больных местнораспространенным раком прямой кишки», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельным и законченным научно-квалификационным исследованием. Совокупность сформулированных в ней научных положений можно квалифицировать как решение актуальной задачи клинической онкологии и лучевой терапии. Методологический подход, уровень и объем проведённых исследований достаточны. Научные работы, опубликованные по теме диссертации, и автореферат полностью отражают основные положения диссертационной работы.

Представленная работа Абдужаппарова Аброра Сулаймановича соответствует всем требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №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 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских



наук по специальностям 14.01.12 – Онкология, 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия.

На заседании 15 апреля 2021 года диссертационный совет принял решение присудить Абдужаппарову Аброру Сулаймановичу ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 9 докторов наук по специальности 14.01.12 – Онкология «медицинские науки» и 3 докторов наук по специальности 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия «медицинские науки», из утвержденного состава диссертационного совета 25 человек, дополнительно введены на разовую защиту 3 человека, проголосовали «за» присуждение ученой степени – 19, «против» присуждения ученой степени – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель

диссертационного совета,

д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН

Заридзе Д.Г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

д.м.н., профессор



Кадагидзе З.Г.

15 апреля 2021 г.