

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента, доктора медицинских наук,**

**Чуприк-Малиновской Татьяны Петровны на диссертационную работу  
Абдужаппарова Аброра Сулаймановича «Сравнительная эффективность  
стандартного и гипофракционного курса лучевой терапии при  
неoadьювантном химиолучевом лечении больных местнораспространенным  
раком прямой кишки», представленную на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – Онкология,  
14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия**

### **Актуальность темы**

Заболеваемость раком прямой кишки сохраняет высокий темп роста как по распространенности, так и смертности от злокачественных новообразований. В мире регистрируется более 1,8 миллионов новых случаев заболевания колоректальным раком в год [Bray, F., 2018]. В России в 2018 году было зарегистрировано более 30 тысяч больных с данным диагнозом. С учетом высокого риска развития местных рецидивов, а также отдаленных метастазов после выполнения хирургического вмешательства, очевидно, что лечение больных колоректальным раком – это комплексная проблема. Применение химиолучевой терапии до операции приводит к снижению частоты рецидивов первичной опухоли, и это уже доказанный факт. Изучены и широко применяются в клинической практике варианты лучевой терапии в обычном режиме фракционирования (2Гр x 25 фракций, суммарно 50Гр), а также гиперфракционированный режим с использованием разовой дозы 5Гр x 5 фракций, суммарно 25Гр с последующим выполнением хирургического вмешательства в ближайшие дни. Это послужило основой для выбора автором новых подходов к фракционированию дозы с целью повышения эффективности неoadьювантной химиолучевой терапии и возможного сокращения периода лечения.

## **Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, достоверность полученных результатов**

Представленные в диссертационной работе Абдужаппарова А.С. теоретические положения, выводы и методические подходы основаны на глубокой и тщательной проработке ретроспективного материала (анализ историй болезни 150 пациентов раком прямой кишки) с применением комплекса современных статистических методов, адекватных поставленным задачам. Представленный объем материала и его качество являются достаточными для решения поставленных задач, обеспечивают достоверность результатов исследования, сформулированных выводов. Таким образом, достоверность полученных автором результатов сомнений не вызывает.

## **Научная новизна исследования**

В диссертации впервые проведена оценка эффективности и нежелательных побочных явлений при использовании стандартного и гипофракционного курса химиолучевой терапии при различных методиках планирования облучения (3DCRT, IMRT и VMAT) в неoadьювантной химиолучевой терапии у больных местнораспространенным раком прямой кишки. В гипофракционном курсе лучевой терапии увеличение разовой дозы стало возможным за счет использования новых 3D технологий планирования ЛТ, позволяющих защитить окружающую здоровую ткань и уменьшить лучевые повреждения. Это привело к сокращению числа фракций и продолжительности курса неoadьювантной химиолучевой терапии. Важным аспектом является изучение влияния укрупненных доз облучения на патоморфоз опухоли в сравнении с обычным режимом фракционирования, что может повлиять, в дальнейшем, на выбор лечебной тактики при других локализациях аденокарциномы.

## **Теоретическая и практическая значимость**

Использование различных режимов фракционирования разовой дозы в сравнении со стандартным облучением 2Гр за 5 фракций в неделю позволит

расширить наши теоретические знания в механизме воздействия облучения на опухолевые и нормальные ткани, что изучено в данной работе патоморфологическими исследованиями удаленного материала после операции. Гипофракционная методика лучевой терапии позволяет за счет сокращения количества сеансов лучевой терапии уменьшить продолжительность курса радиотерапии с 38 до 22 дней, что благоприятно сказывается на переносимости химиолучевой терапии и качество жизни больных, а также уменьшает период эксплуатации оборудования, что имеет определенный экономический эффект. На основе анализа полученных результатов гипофракционная методика лучевой терапии может быть внедрена при химиолучевой терапии больных местнораспространенным раком прямой кишки в онкологических учреждениях России и стран СНГ.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертация представлена на 140 страницах и содержит следующие разделы: введение, 4 главы (обзор литературы, материалы и методы, сравнительный анализ непосредственных результатов химиолучевого лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки, трехлетние результаты лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки), заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы, приложения. Работа иллюстрирована 32 таблицами и 22 рисунками. Перечень используемой литературы включает 122 источников, из которых 18 – отечественных и 104 – зарубежных.

**Во введении** автор показывает актуальность и необходимость применения передовых технологий лучевой терапии в комплексном лечении больных с местнораспространенным раком прямой кишки.

Цель работы сформулирована четко и ясно: Сравнение эффективности стандартного и гипофракционного режимов лучевой терапии при проведении неoadъювантного химиолучевого лечения больных местно-распространенным раком прямой кишки для определения наиболее эффективной, менее токсичной и экономически выгодной методики радиотерапии. Также четко сформулированы и

полностью отвечают поставленной цели задачи исследования. Прежде всего, это оценка непосредственных результатов двух режимов фракционирования неoadъювантной химиолучевой терапии по показателям клинического и патоморфологического ответа опухоли, сравнение частоты и выраженности ранних и поздних лучевых повреждений, анализ трехлетних показателей частоты локо-регионарных рецидивов и отдаленных метастазов, общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования.

**В главе 1 Обзор литературы** подробно, четко отражены вопросы эпидемиологии, классификации, стадирования рака прямой кишки. Проведен анализ существующих методов лечения больных с данной патологией, показаны возможности и ограничения хирургического метода, подробно представлены методики проведения, планирования дистанционной лучевой терапии на различных этапах сочетания с хирургическим лечением ( пред- и/или послеоперационное облучение), одновременное использование облучения и химиотерапии. Особое внимание автор уделит вопросам выбора объемов планирования, привел конкретные примеры. Резюмируя применяемые в клинической практике варианты неoadъювантной лучевой терапии, автор обосновал выбор гипофракционного режима фракционирования (4Грх3 раза в неделю -10 фракций) для сравнительного анализа со стандартным фракционированием.

## **Глава 2 Материалы и методы**

Данная работа основана на ретроспективном анализе результатов лечения 150 больных местнораспространенным раком прямой кишки ( МРРПК) (сT<sub>3c-4</sub>N<sub>1-2</sub>M<sub>0</sub>), которым в период с 2013 по 2017 годы были проведены пролонгированный курс неoadъювантной химиолучевой терапии (НХЛТ) и последующее оперативное вмешательство в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Представлены две группы больных: первая (основная) группа включила 71 больного МРРПК, которым в рамках неoadъювантного этапа лечения был осуществлён курс ХЛТ в режиме гипофракционирования (РОД 4 Гр, 3 фракции в

неделю, СОД 32 Гр на регионарные лимфатические узлы таза и 40 Гр – на первичную опухоль и пораженные лимфатические узлы) в комбинации с химиотерапией капецитабином (1650 мг/м<sup>2</sup> в два приёма ежедневно в будние дни). Во вторую группу (группа контроля) были включены 79 больных МРРПК, которым был проведен курс НХЛТ в режиме классического фракционирования (РОД 2 Гр, 5 фракций в неделю, СОД 44 Гр на регионарные лимфатические узлы таза и 50-58 Гр – на первичную опухоль и пораженные лимфатические узлы) в комбинации с химиотерапией капецитабином (1650 мг/м<sup>2</sup> в два приёма ежедневно в будние дни). У 111 (74%) из 150 больных применялась неоадьювантная системная химиотерапия - 4-8 курсов по схеме САРОХ (оксалиплатин, капецитабин), которая проводилась после завершения основного химиолучевого лечения. Сравнительный анализ подтвердил отсутствие различий в группах: в основной группе из 71 пациентов неоадьювантную системную химиотерапию получили 45 –(63%), а в группе контроля – 66- (83%) из 79,  $p=0,005$ .

Для проведения лучевой терапии использовались линейные ускорители электронов (ЛУЭ) «Varian Clinac 2300 iX». Методики облучения, контроль положения пациента с помощью компьютерной томографии в коническом пучке (СВСТ, Cone beam computed tomography) в обеих группах были аналогичные. Тщательный анализ пациентов обеих групп по различным вопросам (стадия, локализация опухоли, возраст, пол, гистология и пр.) показал, что больные МРРПК в основной и контрольной группе были сопоставимы по основным критериям отбора.

### **Глава 3 Сравнительный анализ непосредственных результатов химиолучевого лечения больных местнораспространённым раком прямой кишки**

Говоря о сравнительной оценке результатов применения двух методик предоперационного облучения при местнораспространенном раке прямой кишки, диссертант оценивает как непосредственные результаты эффективности лечения, так и клинико-экономические возможности. Показано, что продолжительность

продолжительности курса ХЛТ в основной группе составила 22,6 (95% ДИ от 21,94 до 23,18) календарных дней, в группе контроля этот показатель составил 38,8 (95% ДИ от 38,12 до 39,54) календарных дней,  $p=0,0001$ . Таким образом, применение гипофракционного режима лучевой терапии позволяет сократить продолжительность курса НХЛТ, в среднем, на 16 дней. Безусловно, это позволило увеличить пропускную способность лечения больных на линейном ускорителе с меньшей нагрузкой на оборудование. Но, главным, остается оценка результатов лечения: эффективность, побочные явления, переносимость терапии.

Оценка клинического ответа опухоли на неoadьювантную терапию основана на результатах клинико-инструментальных исследований, таких как: пальцевое исследование прямой кишки, колоноскопия и МРТ органов малого таза. Положительная динамика в виде замещений опухолевой ткани фиброзом наблюдалась у 120 (80%) больных в сравниваемых группах. Полный клинический ответ был отмечен у 2 (2,8%) больных в основной группе и у 1 (1,3%) в группе контроля. У 116 больных в сравниваемых группах были зафиксированы II и III степени регресса опухоли по градации TRG у 57 (80,3%) больных в основной группе и 59 (74,7%) в группе контроля. Неудовлетворительная динамика в виде IV и V степени регресса опухоли по градации TRG была отмечена у 12 (16,9%) пациентов основной группы и у 19 (24%) – в группе контроля,  $p=0,281$ . У 59 (96,7%) пациентов была отмечена положительная динамика в виде уменьшения самой опухоли и увеличения расстояния между опухолью и анальным краем. Сравнительный анализ параметров ответа опухоли на ХЛТ в сравниваемых группах не выявил статистически значимых различий в отношении этих параметров, что свидетельствует о высокой эффективности обеих методик. При сравнительной оценке степени выраженности лечебного патоморфоза в исследуемых группах статистически значимые различия также выявлены не были. Лечебный патоморфоз I и II степени был зарегистрирован у 42 (59,2%) больных основной группы и у 52 (65,8%) – в группе контроля,  $p=0,4$ . Лечебный патоморфоз III степени, соответственно, у 16 (22,5%) и 15 (19%) больных, соответственно,  $p=0,593$ . Полный лечебный патоморфоз был зарегистрирован у 13

(18,3%) больных основной группы и 15 (15,2%) – в группе контроля,  $p=0,916$ . Не получены статистически значимые различия в зависимости от степени инвазии опухоли, степени морфологической дифференцировки, а также от дополнительного применения неоадьювантной системной химиотерапии. Анализ частоты и сроков появления гематологической токсичности и лучевых повреждений также не выявил достоверных в группах сравнения.

Таким образом, Абдужаппаров А.С. делает заключение, что использование пролонгированного курса неоадьювантной химиолучевой терапии в режимах гипофракционирования и классического фракционирования показали равнозначимый высокий противоопухолевый эффект. Применение режима гипофракционирования в НХЛТ не увеличило частоту возникновения ранних лучевых повреждений и гематологической токсичности, но статистически достоверно позволило сократить продолжительность курса в среднем на две недели.

#### **В главе 4 представлены трехлетние результаты лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки**

Оценивая показатели локо-регионарного контроля, автор показал практически одинаковые результаты в обеих группах (95,8% против 96,2%,  $p>0,05$ ). Средний срок до возникновения местного рецидива составил  $23,17\pm 3,45$  месяца после окончания курса ХЛТ. В основной группе этот показатель составил  $26,33\pm 5,2$  месяца, а в группе контроля –  $20\pm 4,7$  месяца,  $t = 0,901$ ,  $p=0,419$ . Отдаленные метастазы после проведенного комплексного лечения были диагностированы у 47 (31,3%) из 150 больных: у 20 (28,2%) больных в основной группе, и у 27 (34,2%) – в контрольной,  $p=0,429$ . Все метастазы возникли при медиане прослеженности  $15\pm 3,6$  (от 5 до 42) месяцев.

Сравнительный анализ не выявил достоверных различий в трёхлетних показателях общей выживаемости между основной и контрольной группами. Среди больных основной группы она составила 84,5%, тогда как у пациентов в группе контроля – 82,3%, (Log-Rank test:  $p=0,743$ , ОР 0,87, 95% ДИ от 0,39 до 1,92). Показатели трехлетней выживаемости без прогрессирования также

статистически не отличались в анализируемых группах ( 73,2% - в основной группе, 64,6% - в группе контроля– 64,6%, Log-Rank test:  $p=0,353$ , ОР 0,79, 95% ДИ от 0,42 до 1,35). Автор провел тщательный анализ влияния на выживаемость различных факторов и показал, что трехлетние показатели выживаемости без прогрессирования достоверно выше у пациентов при отсутствии поражения регионарных лимфатических узлов - 91,7% против 63% у пациентов с N+ статусом,  $p=0,046$ ; при достижении III-IV степени лечебного патоморфоза - 78,6% против 57,4% у пациентов с I-II степенью лечебного патоморфоза,  $p=0,014$ ; у больных, которым проводилась неoadьювантная химиотерапия 70,3% против 51,3% у которых она не применялась,  $p=0,039$ .

Частота встречаемости поздних лучевых осложнений составила 9% в общей когорте пациентов. При однофакторном дисперсионном анализе таких факторов, как технология ЛТ (VMAT и IMRT) и режим фракционирования, влияние на частоту развития поздних лучевых повреждений выявлено не было,  $p=0,350$ , и  $p=0,081$ , соответственно.

В заключении автор резюмирует все полученные результаты исследования и приводит выводы, которые полностью соответствуют поставленным задачам. Следует отметить высокую четкость, последовательность в изложении материала, значительный объем проработанной литературы по теме исследования, высокий уровень статистической обработки. Замечаний принципиальных нет, есть незначительные описки и неточности, о чем указано автору. В плане дискуссии хотелось бы услышать мнение автора по некоторым вопросам. При каких дозах отмечено развитие побочных реакций в обеих группах? Чем объяснить некоторое увеличение частоты побочных реакций при использовании методики VMAT? Была ли одинаковая доза капецитабина в анализируемых схемах лечения?.

Заключение диссертационной работы содержит основные положения диссертации и формирует целостное представление о решении автором задачи сравнения эффективности стандартного и гипофракционного режимов лучевой терапии при проведении неoadьювантного химиолучевого лечения больных местно-распространенным раком прямой кишки.



Выводы и практические рекомендации изложены чётко, соответствуют поставленным задачам исследования, и полностью раскрывают суть представленного исследования. Автореферат отражает в полном объеме результаты проведенного лечения.

Диссертация Абдужаппарова Аброра Сулаймановича посвящена актуальному вопросу клинической онкологии и радиотерапии. Содержащиеся в ней предложения, методики и выводы имеют высокое научное и практическое значение. В диссертации обобщен материал Научного онкологического центра, располагающего наибольшим опытом высокотехнологичного лучевого лечения больных местнораспространённым раком прямой кишки в Российской Федерации. Не вызывает сомнения, что полученные результаты будут полезны в повседневной работе всех, кто принимает участие в диагностике и лечении данной категории больных.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация Абдужаппарова Аброра Сулаймановича «Сравнительная эффективность стандартного и гипофракционного курса лучевой терапии при неoadъювантном химиолучевом лечении больных местнораспространенным раком прямой кишки», представляет собой самостоятельную, законченную научно-квалификационную работу, в которой предлагается новое решение актуальной задачи онкологии – сравнение эффективности стандартного и гипофракционного режимов лучевой терапии при проведении неoadъювантного химиолучевого лечения больных местно-распространенным раком прямой кишки. Автор убедительно показывает, что эффективность обеих методик равнозначна, общая выживаемость составила 84,5% в изучаемой группе больных, 82,3% в контрольной, (Log-Rank test:  $p=0,743$ , ОР 0,87, 95% ДИ от 0,39 до 1,92). Показатели трехлетней выживаемости без прогрессирования также статистически не отличались в анализируемых группах ( 73,2% - в основной группе, 64,6% - в группе контроля– 64,6%, Log-Rank test:  $p=0,353$ , ОР 0,79, 95% ), в тоже время гипофракционное облучение позволяет сократить продолжительность лечения, что помимо экономического эффекта, крайне важно для тяжелых, ослабленных

больных, поскольку позволяет сократить время лечения.

Диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 №842 (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 достоин присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12. – Онкология, 14.01.13, – Лучевая диагностика, лучевая терапия.

**Официальный оппонент:**

Заведующий отделением радиотерапии

ФГБУ «Центральная Клиническая Больница

с Поликлиникой» Управления Делами Президента

Российской Федерации, д.м.н.

Т. П. Чуприк-Малиновская

*22.03.2021.*

Подпись доктора медицинских наук, Чуприк-Малиновской Т. П. «ЗАВЕРЯЮ»

Заместитель главного врача

ФГБУ «Центральная Клиническая Больница

с Поликлиникой» Управления Делами Президента

Российской Федерации

Е. Ф. Овдиенко

Федеральное государственное бюджетное учреждение

«Центральная Клиническая Больница

с Поликлиникой» Управления Делами Президента

Российской Федерации.

ул. Маршала Тимошенко, д. 15.

Тел. 8 (495) 530-03-95 e-mail: glavcchp@cchp.ru

www.cchp.ru

