

ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора
Крикуновой Людмилы Ивановны на диссертационную работу
Романовой Елены Александровны «Современная лучевая терапия в комбинированном
лечении распространенного рака шейки матки», представленную на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология, 14.01.13
– лучевая диагностика, лучевая терапия.**

Актуальность темы

Увеличение заболеваемости раком шейки матки, особенно женщин репродуктивного периода ставит новые цели и задачи по повышению результатов лечения данной патологии. На сегодняшний день рак шейки матки основная причина онкологической смертности у женщин молодого возраста от 15 до 30 лет и составляет 24,3%. Общая пятилетняя выживаемость после проведения сочетанной лучевой терапии не превышает 57%. В связи с этим поиск новых подходов к лечению рака шейки матки актуален.

С 1999 года стандартом лечения распространенного рака шейки матки является химиолучевая терапия, позволившая увеличить общую 5-летнюю выживаемость до 60-70%. Развитие аппаратурно-технического парка лучевой терапии с использованием 3-4D-планирования, создает возможность для поиска новых подходов и методов облучения на фоне использования различных режимов и схем введения химиопрепаратов. Диссертационная работа Романовой Елены Александровны посвящена поиску путей улучшения результатов лечения распространенного рака шейки матки на основе использования комбинированных цисплатин-содержащих режимов химиотерапии с лучевой терапией в условиях трехмерного планирования, что представляет собой важную научно-практическую задачу.

Достоверность выводов и результатов исследования

Клинический материал работы (190 больных раком шейки матки) представлен четырьмя группами пациенток. Информативные обследования пациенток, детализированный анализ результатов работы с использованием современных статистических программ позволили сделать обоснованные выводы, отражающие цель и задачи исследования.

Научная новизна исследования и практическая значимость

Автором на большом клиническом материале, включающем 190 больных раком шейки матки T2b-3bN0-1M0-1, проанализирована эффективность и токсичность использования сочетанной лучевой терапии (СЛТ) и 3 режимов химиотерапевтического лечения (химиолучевая терапия (ХЛТ) с цисплатином, ХЛТ с комбинациями

иринотекан/паклитаксел + цисплатин с последующей адъювантной химиотерапией).
Продемонстрировано преимущество применения комбинированной ХЛТ.

Проанализированы индексы конформности и гомогенности для методик дистанционной лучевой терапии, а также планирование брахитерапии под контролем визуализации по КТ или МРТ изображениям.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, 7 глав (обзор литературы, материалы и методы, 4 главы результатов лечения, заключение), выводов, списка литературы и списка сокращений. Работа написана в традиционном классическом стиле, изложена на 150 страницах машинописного текста, иллюстрирована 39 таблицами и 40 рисунками. Список литературы содержит 15 отечественных и 115 зарубежных публикаций.

Во **введении** определяется актуальность темы, цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость диссертационной работы.

Глава 1. Обзор литературы. Автором проанализированы показатели заболеваемости и смертности от рака шейки матки и методы лечения данного заболевания. Большое внимание уделяется химиолучевой терапии. Достаточно четко и внимательно проанализирована дистанционная лучевая терапия с рекомендациями Международной комиссии по радиационным единицам и защите, приведены определения лечебных объемов и границ обязательных для 3D-планирования. Изучены особенности различных технологий конформного облучения, включая: 3D CRT, IMRT, VMAT. Показаны преимущества 3D-планирования конформной лучевой терапии над конвенциональным облучением, показывающее улучшение результатов лечения и снижения количества лучевых осложнений.

Определенное внимание уделено развитию внутрисполостной лучевой терапии с объемами промежуточного риска и интегральными дозами. Указано, что визуально-контролируемая брахитерапия позволяет проводить прецизионное облучение рака шейки матки, тем самым увеличивая эффективность лечения.

В разделе химиолучевой терапии (раздел 1.3) автором анализируются работы посвященные использованию различных режимов химиопрепаратов на основе цисплатины, а также таргетная терапия бевацизумабом, демонстрируется перспективность поиска новых схем химиопрепаратов для улучшения результатов лечения.

Глава 2. Материалы и методы. Автором представлены материалы и методы собственных исследований, включающие 4 группы больных РШМ T2b-3bN0-1M0-1. Четко описаны клиничко-рентгенологические характеристики опухолевого процесса у больных раком шейки матки, алгоритмы обследования и лечения с распределением пациентов на 4

группы (представлены на рисунке 2.2). Группы практически идентичны по возрасту, стадии, морфологии, степени дифференцировки, формы роста и распространения. Наиболее неблагоприятным с прогностической точки зрения явились группы, в которых проводилась химиолучевая терапия (группы В, С, D). Автором подробно описана методика лучевой терапии, топометрическое планирование дистанционной лучевой терапии с реконструкцией объема облучения, включающие критические органы, дозиметрические расчеты, а также планирование брахитерапии на аппарате Микроселектрон с трехмерным планированием и оценки дозы в объеме D2cc и D1cc. При планировании придерживались толерантных доз на критические органы, согласно рекомендациям ESTRO. Описаны методики проведения химиотерапии: группа В- химиолучевая терапия (ХЛТ) с цисплатином 40 мг/м²/нед, группа С - ХЛТ с комбинацией иринотекан 20 мг/м²/нед + цисплатин 20 мг/м²/нед с последующей адъювантной химиотерапией; группа D – ХЛТ с комбинацией паклитаксел 30 мг/м²/нед + цисплатин 20 мг/м²/нед с последующей адъювантной химиотерапией, а также оценки ранних и поздних лучевых осложнений. Представлены современные методы статистической обработки клинического материала с использованием многомерной модели Кокса и Каплан-Майера.

Глава 3. Эффективность и токсичность лечения в группах. Автором проведена оценка эффективности и безопасности каждого из четырех режимов лечения у пациенток местнораспространенным раком шейки матки с учетом поражения лимфоузлов, степени дифференцировки плоскоклеточного рака шейки матки, эффекта проводимого лечения и оценки токсичности. Согласно представленным данным сочетано-лучевая терапия явилась высокоэффективным методом лечения при трехлетней общей, и выживаемости без прогрессирования для больных IIb и IIIb стадий. Что касается групп с химиолучевой терапией, то не получено статистической разницы в выживаемости групп общей, и выживаемости без прогрессирования, однако в группе D с паклитакселом 30 мг x м² и платина 20 мг x м², частота лучевых осложнений составила 23,2%.

Глава 4. Результаты лечения. Непосредственная эффективность лечения во всех представленных группах пациентов оценивалась через 2 месяца по окончанию курса лечения, автором не отмечено статистически значимых различий между группами.

Применение ХЛТ с комбинацией иринотекан+цисплатин с последующей адъювантной химиотерапией позволило достоверно увеличить выживаемость без прогрессирования на первом году наблюдения по сравнению с группой контроля у больных IIIb стадии РШМ (96,3% против 74,2%, p = 0,049). Также выявлено, что применение ХЛТ с включением иринотекана предпочтительно у больных низкодифференцированным

плоскоклеточным раком шейки матки: достигнуто статистически значимое увеличение 3-летних показателей выживаемости без прогрессирования в группе ХЛТ с иринотеканом по сравнению с ХЛТ с цисплатином (80,8% против 34,3%, $p = 0,036$).

Комбинация химиопрепаратов на фоне лучевой терапии (группа D) позволяет увеличить время до прогрессирования практически вдвое, а именно 19,4 мес. против группы С - 16,4, в группах А и В - 9,5 мес. ($p=0,05$). Анализ прогностических факторов (поражение лимфатических узлов, морфология, распространенность опухолевого процесса) не показали статически значимого влияния на риск смерти в исследуемых группах.

Глава 5. Ранние реакции и поздние повреждения. Несмотря на улучшение результатов выживаемости у больных при ХЛТ с цисплатин-содержащими комбинациями отмечено увеличение токсичности. Так, гастроинтестинальная токсичность 2-3 степени оказалась выше в группе ХЛТ с иринотеканом по сравнению с остальными режимами в 5 и более раз (25,7% против 5,6%, 5,0% и 2,6%, соотв., $p = 0,05$). Отмечена тенденция к увеличению частоты регистрации поздних циститов 2-3 степени в группах ХЛТ с комбинацией иринотекан/паклитаксел+цисплатин по сравнению с группой СЛТ (15,4% против 4,2%, $p = 0,07$).

Глава 6. Физические аспекты планирования облучения. Проведен анализ конформности и гомогенности дозного распределения при лучевой терапии пациентов местнораспространенным раком шейки матки с определением дозовой нагрузки на критические органы (мочевой пузырь, прямая кишка) для технологий 3DCRT, IMRT, RapidArc у 69 больных РШМ IIb-IIIb стадий. Использовались формулы согласно международным рекомендациям МКРЕ № 50, 62 и 89. Облучение проводилось в традиционном режиме на высокоэнергетических линейных ускорителях электронов с энергией фотонного излучения 6 и 18 МэВ.

Выявлено, что для данной категории пациенток методом выбора является методика 3D CRT в связи с лучшим показателями индексов конформности и гомогенности, которая находится в пределах 0,85-1,0.

При сравнительном анализе планирования брахитерапии статистически доказано снижение нагрузки на критические органы (мочевой пузырь и прямую кишку) при использовании МРТ сканов по сравнению с КТ при адекватном дозиметрическом охвате опухоли.

Глава 7. Заключение. Предоставлен анализ проведенной научной работы, указаны основные параметры опухолевого процесса, а также возможности использования химиопрепаратов в монорежиме или в комбинации на фоне лучевой терапии их

преимущества и значение для повышения эффективности лечения больных распространенным раком шейки матки. Обоснована физико-математическими расчетами конформная лучевая терапия местнораспространенного рака шейки матки с использованием 3D CRT. Представленные автором методики химиолучевого лечения местнораспространенного рака шейки матки являются достаточно эффективными и могут быть рекомендованы в клиническую практику.

Предоставленные исследователем данные и их качество являются достаточными для решения поставленных в диссертации задач. Достоверность исследования обеспечена использованием современных методов статистического анализа, к которым относятся U – критерий Манна-Уитни, метод К-средних.

Основные научные результаты диссертации были опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ, качество публикаций автора соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Выводы соответствуют поставленным задачам и отражают полученные результаты исследования.

Замечания:

Принципиальных замечаний, способных оказать влияние на положительную оценку представленной диссертации нет. Однако следует отметить, что нет четкой формулировки понятия прогрессирования и рецидива заболевания (страница № 10); не все аббревиатурные сокращения используемые автором внесены в список терминов и сокращений (страница № 50); недостаточно четко обоснованы дозы химиотерапии, в частности иринотекан и платина (страница № 57).

Аннотация соответствует содержанию и структуре диссертационной работы. Замечаний к оформлению аннотации нет.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Романовой Елены Александровны «Современная лучевая терапия в комбинированном лечении распространенного рака шейки матки» является законченным, самостоятельным научно-квалификационным трудом. По актуальности проблемы, объему проводимого исследования, современному методологическому и методическому уровню, новизне результатов и их научно-практической значимости работа соответствует критериям п.п. 9 – 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 года (в редакции постановления Правительства Российской Федерации

от 21 апреля 2016 года №335 и от 2 августа 2016 года №748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология, 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

Официальный оппонент

Заведующая отделением лучевых и комбинированных методов лечения гинекологических заболеваний Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
д.м.н., профессор

Крикунова Людмила Ивановна

Подпись проф. Крикуновой Л.И. «ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь

МРНЦ им. А.Ф. Цыба –
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России,
к.б.н.



Печенина Нина Александровна

Почтовый адрес: 249036, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4
E-mail: krikunova_li@mail.ru
телефон: +7(484)399-30-28

«23» мая 2019 г.