

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента, доктора медицинских наук Крейниной Юлии Михайловны на диссертационную работу Дубининой Анастасии Викторовны «Сравнительная оценка эффективности стандартного и ускоренного режимов фракционирования дозы при внутриполостном облучении больных раком шейки матки II – IVB стадий», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология, 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.**

### **Актуальность темы**

Рак шейки матки (РШМ) — одна из наиболее распространенных злокачественных опухолей у женщин. Несмотря на успехи в установлении этиопатологии и доказанные возможности цитологического скрининга в предотвращении развития данного вида онкопатологии, многие женщины во всем мире продолжают заболевать и умирать от этого заболевания: по данным ВОЗ, расчётное число новых случаев заболевания РШМ в мире в текущем году может превысить 500 000, а число случаев смерти — 260 000 (Ferlay et al., 2018).

В РФ также зафиксирован стабильный рост заболеваемости раком шейки матки, составивший к 2017 году более 25% по сравнению с показателями 2001-2003 годов, без значимой тенденции к снижению в последующие годы. Так, по данным отечественной онкологической статистики, в 2018 году в РФ было вновь выявлено почти 17000 новых случаев заболевания, а всего состояло на учете на конец года более 180 000 больных раком шейки матки; при этом на момент установления диагноза у 61,5% имелись признаки местнораспространенных опухолей II-IV стадий (А.Д. Каприн с соавт., 2019). Общие результаты лечения указанной категории пациенток сохраняют неблагоприятные тенденции на протяжении последних 10 лет: по данным ВОЗ, средние показатели 5-летней общей выживаемости для IIБ стадии FIGO не превышают 68%, IIIA-B — 50-35%, IVA — 16-20% соответственно (Ferlay et al, 2018). Таким образом, поиск новых клинически эффективных, безопасных и экономически доступных подходов к лечению рака шейки матки остается актуальным.

Современным стандартом лечения местно распространенного рака шейки матки является радикальная сочетанная лучевая терапия на фоне

еженедельного введения цитостатиков, преимущественно цисплатина 40мг/м<sup>2</sup>, имеющего целью усиление радиационного воздействия на опухоль и возможное положительное влияние на частоту лимфогенного и органного отдаленного метастазирования.

Перспективы подобного подхода связывают в настоящее время как с поиском оптимальных режимов радиомодификации, так и с усовершенствованием собственно лучевого воздействия. Именно развитие технологий конформной лучевой терапии с объемным планированием и объективным контролем процесса лечения, с применением основных методов медицинской визуализации – УЗИ, КТ, МРТ, ПЭТ-КТ – на этапах дистанционного и внутриполостного облучения, призвано значимо улучшить непосредственные и отдаленные результаты проводимой терапии, минимизировать частоту и степень тяжести повреждений органов риска – мочевого пузыря, прямой и сигмовидной кишок, костей таза, тазобедренных суставов.

Диссертационная работа Дубининой Анастасии Викторовны, в которой исследованы новые для отечественной радиологической практики варианты оптимизации высокомощностной автоматизированной внутриполостной лучевой терапии с применением источника <sup>192</sup>Ir HDR за счет укрупнения предписываемых разовых очаговых доз и ускоренного режима их подведения в условиях трехмерного объемного планирования, представляет одно из актуальных направлений улучшения онкологических результатов лечения местнораспространенного рака шейки матки и призвана решить важную научно-практическую задачу.

### **Достоверность выводов и результатов исследования**

Результаты и выводы основаны на разностороннем качественном и количественном анализе клинических данных на 101 больную раком шейки матки IIb-IV стадии, получавшую лечение в рамках данного диссертационного исследования, проведенном с использованием современных статистических инструментов, что свидетельствует о достоверности представляемых результатов и позволяет сделать обоснованные выводы, отвечающие цели и задачам исследования.

### **Научная новизна исследования и практическая значимость**

Автором разработаны методические аспекты, проведена комплексная клиническая и радиобиологическая оценка эффективности и безопасности нового режима внутриполостной лучевой терапии рака шейки матки с применением источника <sup>192</sup>Ir высокой мощности дозы, с укрупнением предписываемой разовой очаговой дозы до 7Гр и ускоренным режимом ее подведения за 9 койко-дней. На достаточном клиническом

материале (в окончательный анализ включены данные на 101 больную раком шейки матки IIB – IVB стадий, рандомизированных в две адекватные по количеству и сопоставимости группы), проанализирована эффективность равномерного, раз в 5-6 дней и ускоренного – на 1-2 и 8-9 дни лечения – режимов фракционирования внутривенностной лучевой терапии с укрупненной предписываемой разовой очаговой дозой 7,5Гр и 7Гр соответственно, продемонстрировано преимущество ускоренного режима фракционирования.

Представлены и внедрены в клиническую практику ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина МЗ РФ» карты для клинического оконтуривания, позволяющие объективизировать и архивировать данные о динамике опухолевого процесса шейки матки на этапах дистанционного и внутривенностного облучения.

Данные, полученные в ходе настоящего исследования, отличает как очевидная научная новизна, так и практическая значимость: материалы диссертационного исследования могут явиться как основой дальнейших научных изысканий, с оценкой воспроизводимости обеих методик внутривенностного облучения на брахитерапевтических комплексах, оснащенных источником  $^{60}\text{Со}$  высокой мощности дозы, так и применяться в клинической практике радиотерапевтических клиник страны с соответствующим техническим оснащением.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 131 странице машинописного текста, сформирована по классическому плану, состоит из введения, 4 глав («Обзор литературы», «Техническое обеспечение и методология лучевой терапии», «Собственные исследования», «Ранние и поздние лучевые повреждения»), заключения, выводов, списка сокращений и списка литературы. Названия разделов и подразделов диссертационной работы стоило конкретизировать, что позволило бы автору следовать логике изложения материала и повысило бы методологическую ценность работы. Текст сопровождают 10 таблиц и 51 рисунок. Необходимо отметить высокое качество и информативность представленных таблиц и рисунков; часть исчисляемых данных, представленных в описательном виде в главах 2 и 3 также стоило бы представить в виде таблиц.

Список литературы включает 113 источников, 29 – отечественных и 84 – зарубежных, в подавляющем большинстве – за последние 5-7 лет, что определяет в последующем актуальность и репрезентативность обзора литературы.

Во введении кратко обоснована актуальность темы, изложены цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость

диссертационной работы, приведены краткие сведения о методах и методологии исследования, статистической обработки данных, представлены положения, выносимые на защиту, сведения о степени достоверности и апробации результатов данной работы.

В главе 1 – обзоре литературы – автором проанализированы мировые и отечественные тенденции в эпидемиологии рака шейки матки, кратко, но исчерпывающе изложены исторические аспекты и современные подходы к лечению данного заболевания. Проанализированы преимущества и недостатки наиболее распространенных методик конформной дистанционной лучевой терапии рака шейки матки, обозначены основные ее принципы, подробно изложены современные подходы к формированию терапевтических объемов по данным различных методов медицинской визуализации, параметров оптимизации дозового распределения в мишени и органах риска.

Особое внимание автором удалено внутриполостной лучевой терапии под контролем КТ/МРТ. Кратко, но содержательно изложены исторические аспекты различных систем подведения дозы к опухоли шейки матки, наряду с наиболее актуальными международными рекомендациями по оптимизации алгоритма проведения внутриполостной лучевой терапии. Приведена информация об общепринятой в мировой радиогинекологии терминологии, основных принципах проведения брахитерапии с объемным планированием параметров облучения по данным различных методов визуализации, подробно описаны и прекрасно иллюстрированы основные этапы современной технологии планирования сеанса внутриполостной лучевой терапии по КТ- и МРТ- изображениям.

Автором проведена серьезная работа по сбору, обработке и систематизации источников литературы, с критическим анализом данных как отдельных авторов, так и мета-анализов и клинических рекомендаций различных профессиональных сообществ, что представляет несомненный интерес для клиницистов и позволяет обосновать актуальность данного диссертационного исследования для отечественной клинической практики. Принципиальных замечаний по главе нет.

В главе 2 – «Техническое обеспечение и методология лучевой терапии» – автором представлены материалы и методология проведенного клинического исследования. В окончательный анализ включена 101 больная местнораспространенным раком шейки матки, рандомизированных в две группы, различающихся режимами проведения внутриполостного облучения. Описаны критерии включения пациентов в программу радикальной химиолучевой терапии, осуществлен подробный погрупповой сравнительный анализ сопоставимости групп по возрасту, стадии заболевания по

классификации FIGO, форме анатомического роста и гистологической форме опухоли, распространенности опухолевого процесса, наличия и объема метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, первичного размера опухоли шейки матки. Автором продемонстрирована сопоставимость групп по указанным параметрам, что обусловило возможность последующего адекватного статистического анализа полученных результатов. Представление в табличном виде распределения больных в основной и контрольной группах по стадиям TNM позволило бы добавить академичности работе и улучшило бы ее восприятие.

Следует подчеркнуть, что все пациентки, включенные в данное исследование, относились к категории больных с неблагоприятным прогнозом; более 60% леченных – к категории условно курабельных по распространенности и форме роста первичной опухоли, что дополнительно свидетельствует в пользу актуальности данного исследования и безусловной клинической и социальной значимости достигнутых результатов.

Автором подробно, с клиническими примерами, описаны методики радикального сочетанного лучевого лечения больных с различными исходами дистанционного этапа облучения и последующего внутриполостного облучения с равномерным и ускоренным режимами фракционирования дозы с трехмерным дозиметрическим планированием по КТ/МРТ изображениям. Подробно и методично представлены все этапы сеанса брахитерапии: анестезиологическое пособие, внедрение выбранного эндостата в полость матки, топометрическая подготовка по КТ и МРТ изображениям, оконтуривание мишени и органов риска, расчет и оптимизация плана облучения.

Автором подробно анализированы интегральные гистограммы дозы-объем для «мишени» и органов риска согласно рекомендаций кооперированных исследовательских групп по раку шейки матки, определены индивидуальные и средние суммарные дозы, приходящиеся на «мишень» и наиболее облучаемые в ходе брахитерапии зоны мочевого пузыря, прямой и сигмовидной кишки, что позволяет с максимальной надежностью предотвратить развитие острых фистулльных осложнений при подведении высоких разовых и суммарных доз с использованием источника  $^{192}\text{Ir}$  высокой мощности дозы.

Апробированный в исследовании ускоренный режим фракционирования дозы на этапе брахитерапии позволил сократить общую продолжительность курса радикального химио-лучевого лечения с 60,4 дней до 47,4 дней, что, согласно приведенных автором ранее литературных данных, ассоциировано с 2,5% улучшением локального контроля.

В целом, представленная в главе информация широко и разносторонне характеризует клинические материалы, ставшие основой настоящего исследования, а разделы 2.5 и 2.6 обладают особой методической значимостью и могут впоследствии стать основой отечественных методических пособий по визуально-контролируемой лучевой терапии гинекологического рака. Возможно, стоило сохранить традиционное для диссертационных работ название данного раздела «Материалы и методы», а текущее название использовать для наименования подраздела соответствующего содержания. Пространные справочные материалы разделов 2.6.4 – 2.6.6 стоит отнести со ссылкой на источник в соответствующий подраздел литературного обзора.

Хотелось бы также обратить внимание на раздел 2.6.7 «Отчетность», в котором представлен пример расчета параметров оптимизации для сеанса брахитерапии с применением интерактивной таблицы пересчета разовых и суммарных доз. Внедрение подобных таблиц расчета параметров внутривлагалищного и сочетанного облучения в рутинную практику работы медицинского физика каждого радиотерапевтического подразделения страны могло бы иметь самостоятельное положительное значения для повышения эффективности и безопасности радикального химио-лучевого лечения местнораспространенного рака шейки матки.

В главе III – «Собственные исследования» - представлены непосредственные и отдаленные результаты проведенной в двух группах сочетанной химио-лучевой терапии, основанные на подробном анализе клинических данных и их многопараметровой статистической обработки, с наглядным представлением данных в виде графиков и диаграмм. Автором проведена комплексная волюметрическая оценка динамики объемов первичного очага после этапа дистанционного облучения, оценка адекватности охвата мишени терапевтической изодозой в ходе сеансов брахитерапии по гистограммам доза-объем, а также - разовых и суммарных доз в клинически значимых объемах критических органов - мочевого пузыря, прямой и сигмовидной кишки.

В разделе, касающемся отдаленных результатов проведенного в обеих группах лечения, приведены и подробно обсуждены показатели эффективности обоих изучаемых режимов в соответствии с критериями, предусмотренными дизайном исследования. Проведен тщательный сравнительный анализ полученных данных. Необходимо отметить, что автором достигнуты чрезвычайно высокие показатели 3-х летней общей и опухоль-специфической выживаемости - более 90% к - в обеих группах сравнения при размере первичной опухоли более 4 см, без статистически

значимых различий показателей в обеих группах. При этом для опухолей меньшего размера – менее 4 см – отмечена тенденция к снижению на 18% аналогичного показателя в контрольной группе с равномерным фракционированием разовой дозы в 7,5Гр по сравнению с основной группой ускоренного фракционирования. Причины подобных неудач лечения в прогностически более благоприятной по исходным характеристикам опухолевого процесса подгруппе требуют тщательного, углубленного одно- и многофакторного анализа. Постадийный анализ вышеуказанных показателей, с применением статистических инструментов для малых выборок, благоприятно сказался бы на репрезентативности и повысил практическую значимость данной работы.

Автор подчеркивает, что применение внутриполостного облучения с ускоренным режимом фракционирования позволяет достичь достоверно лучших показателей локального контроля – 98 %, против 94% в группе с равномерным фракционированием ( $p=0,045$ ); при этом обеспечивается возможность сокращения средней общей продолжительности курса радикального химио-лучевого лечения рака шейки матки с 50 до 44 дней.

В целом, материалы данного раздела позволяют уверенно констатировать, что сокращение продолжительности курса радикальной химио-лучевой терапии за счет интенсификации внутриполостного компонента обеспечивает высокий уровень локального и локо-регионарного контроля. Наметившаяся же тенденция к возрастанию частоты отдаленных метастазов в основной группе не влияло значимо на показатели общей, опухоль-специфической и безрецидивной выживаемости. Более того, достигнутые в контрольной и основной группах для III-IV стадий показатели 3-х - летней выживаемости 76,6% и 69,3%, с преобладанием в обеих группах больных репродуктивного и трудоспособного возраста, дополнительно свидетельствуют о высокой клинической, практической и социальной значимости данной работы.

В главе IV – «Ранние и поздние лучевые повреждения» – проанализировано влияние обоих режимов облучение на состояние органов риска – мочевого пузыря, кишечника, слизистой влагалища. Глава состоит из двух подразделов, в которых анализированы характер, частота и степень тяжести наблюдавшихся ранних и поздних осложнений со стороны вышеуказанных органов.

В разделе 4.1 продемонстрировано отсутствие статистически значимых различий в характере и частоте ранних осложнений, носивших в обеих группах традиционный характер и в большинстве своем G1-2 степень тяжести. Объем подраздела невелик – одна страница, материал изложен

тезисно. Сопровождение данного подраздела таблицами данных и диаграммами украсило бы работу, облегчило бы ее восприятие и повысило степень достоверности и обоснованности сделанных выводов. Описание шкалы оценки изменений в соответствии с классификацией RTOG-EORTC, 1995, в данном разделе требует соответствующей литературной ссылки.

Раздел 4.2, касающийся поздних повреждений, изложен более подробно, статистические данные достаточно полно и наглядно иллюстрированы. Автором убедительно доказано, что интенсификация брахитерапии в рамках радикального химио-лучевого лечения больных местнораспространенного рака шейки матки, при условии грамотного выполнения объемного планирования параметров облучения, с четкой визуализацией органов риска, не имеет отсроченного негативного влияния и не приводит к увеличению частоты и степени тяжести поздних осложнений.

В заключении автор резюмирует основные положения выполненного диссертационного исследования работы, аргументированно подчеркивая преимущества апробированного интенсивного курса радикального химио-лучевого лечения, его потенциал для улучшения онкологических результатов лечения больных местнораспространенным раком шейки матки неблагоприятного прогноза.

В целом, работу отличает высокий методический уровень и тщательный, разносторонний анализ представляемых данных. Объем проведенных исследований репрезентативен, использованы современные методы статистической обработки материала, достоверность полученных результатов не вызывает сомнений.

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

Выводы соответствуют поставленным задачам и полностью отражают результаты исследования, изложенные в работе.

Автореферат соответствует содержанию и структуре диссертационной работы. Замечания к оформлению автореферата нет.

### **Заключение**

Диссертационная работа Дубининой Анастасии Викторовны «Сравнительная оценка эффективности стандартного и ускоренного режимов фракционирования дозы при внутриполостном облучении больных раком шейки матки II – IVB стадий» является законченным, самостоятельным научно-квалифицированным трудом. По актуальности проблемы, объему проведенного исследования, 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 ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология, 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

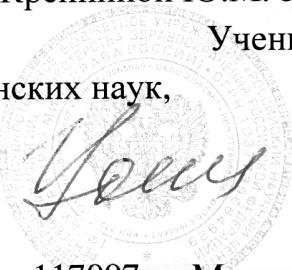
Официальный оппонент

Ведущий научный сотрудник  
лаборатории лучевой терапии  
научно-исследовательского отдела  
инновационных технологий  
радиотерапии и химиолучевого лечения  
злокачественных новообразований  
федерального государственного бюджетного учреждения  
«Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации  
Доктор медицинских наук Крейнина Юлия Михайловна

Подпись д.м.н. Крейниной Ю.М. заверяю

Ученый секретарь ФГБУ «РНЦРР МЗ РФ»,

доктор медицинских наук,  
профессор



Цаллагова Земфира Сергеевна

Почтовый адрес: 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86

E-mail: mailbox@rncrr.ru

Телефон: +7(495)333-91-20

« 30 » января 2020 г.