

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, Хохловой Светланы Викторовны на диссертационную работу Дубининой А.В. « Сравнительная оценка эффективности стандартного и ускоренного фракционирования дозы при внутриполостном облучении больных раком шейки матки II-IVB стадий», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология, 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

Актуальность проблемы и её связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности

Актуальность выбранной темы не вызывает сомнений и обусловлена тем, что во-первых, заболеваемость раком шейки растет во всем мире и в России в частности, во-вторых, сочетанная лучевая терапия является основным методом лечения для II-IVB стадий заболевания, что, конечно же, наравне с усовершенствованием других методов лечения (хирургического и химиотерапевтического) требует развития методик и лучевой терапии.

Внутриполостная лучевая терапия на сегодня требует длительного лечения, часто сопряжена с токсическими явлениями, связанными с воздействием на окружающие органы. А новые компьютерные технологии и средства визуализации могут дать возможность подвести более высокую и точную дозу на органы мишени минимизируя воздействие на окружающие ткани в короткие сроки.

В этой связи является очень актуальным разработка новых методик, дозового режима, частоты применения внутриполостной терапии на новом витке технологий.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в работе

Научная новизна диссертационного исследования заключается в том, что полученные Дубининой А.В. результаты позволили при сравнительном анализе лечения 101 пациентки стандартного режима фракционирования и ускоренного доказать лучшие непосредственные и равные отдаленные результаты ускоренного режима при схожих побочных эффектах, что позволит использовать данную методику в клинической практике при сокращении времени проведения ВПЛТ. Автор разработал дозиметрическое и радиобиологическое обоснование методики ускоренного режима фракционирования дозы при внутриполостной лучевой терапии в диапазоне высокой мощности с источником Иридий-192 и на основании полученных результатов выработал рекомендации по оптимизации ВПЛТ в комбинированном лечении МРРШМ.

По вопросам лучевой терапии МРРШМ автором проведен доскональный аналитический обзор литературы, определены цели и задачи. Дубининой А.В. самостоятельно проведен проспективный набор пациенток в исследование, математически-статистическая обработка материала. Тщательно проанализирована токсичность лечения.

Группы стандартного и ускоренного фракционирования в итоге получили равную полную дозу лечения со средней продолжительностью курса сочетанной химиолучевой терапии в группе стандартного фракционирования 60,4 дней, в сравнении с ускоренным режимом 47,4 дня, что представляет собой статистически значимые различия.

Кроме того, автором не показано различий двух схем фракционирования при различных размерах опухоли и различий в суммарной дозе за весь курс сочетанной лучевой терапии на мочевой пузырь, прямую кишку, сигмовидную кишку.

Большая заслуга автора прежде всего в том, что впервые на значительном клиническом материале, включающем лечение 101 пациентки, достоверно показано повышение локального контроля в группе ускоренного фракционирования в сравнении со стандартной дозой ($p=0,045$). А этот показатель является самым главным в оценки эффективности брахитерапии.

Очень важным фактом оказалось, что сокращение сроков сочетанной лучевой терапии только улучшил локорегионарный контроль и не ухудшил показатели общей и безрецидивной выживаемости.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов

Диссертационная работа Дубининой Анастасии Викторовны прояснила некоторые неясные и обсуждаемые вопросы в лучевом лечении больных МРРШМ. Результаты диссертационной работы имеют фундаментальный характер и направлены на изучение новых режимов, доз фракционирования ВПЛТ. Автором разработан новый режим фракционирования, который позволил достоверно увеличить локальный контроль заболевания при достаточно распространенных формах РШМ (в основном были пациентки III стадией), при более коротком режиме введения, без увеличения токсичности. Предложен автором к практическому применению оптимальный план ВПЛТ с заполнением карт «Клинического контуринга» для более точного оконтуривания с целью снижения суммарной дозы облучения на соседние органы.

Структура и содержание работы:

Диссертационная работа изложена на 131 странице, 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. Работа проиллюстрирована 10 таблицами и 51 рисунком. Список литературы включает 29 отечественных и 84 зарубежных источника.

Во введении обосновывается актуальность, сформулированы цель и задачи исследования.

В обзоре литературы анализируются имеющиеся на сегодняшний день сведения о дистанционной и внутриполостной лучевой терапии, о развитии методик лучевой терапии в историческом аспекте и представлен подробный анализ работ по изучению различных доз и режимов ВПЛТ. Автор отмечает, что на сегодняшний день не разработан оптимальный режим дозирования ВПЛТ и проблема поиска оптимального фракционирования является очень актуальной. Отдельно проведен анализ литературы по изучению роли химиотерапии в составе сочетанной лучевой терапии и автором показано, что еженедельный цисплатин остается лучшей опцией в комбинированном лечении больных МРРШМ.

Во второй главе представлены материалы и методы исследования. Всего в исследование вошло 101 пациентка МРРШМ (II, III, IV стадии распространенности), которым проводилась химиолучевая терапия по радикальной программе в отделении радиохирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2013 по 2017 год. Пятьдесят одна пациентка получала стандартный режим и 50 пациенток ускоренный режим.

Для создания оптимального плана лечения и выбора режима фракционирования дозы при ВПЛТ оценивался эффект от ДЛТ, оценивалась степень резорбции опухолевого процесса у больных: полная или частичная резорбция в виде хорошего и плохого ответа и пациентки, не ответившие на проведенное лечение. Для этого использовалась схематическая диаграмма, разработанная рабочей группой GEC-ESTRO, в которой представлена различная степень ответа опухоли на этап ДЛТ. Планирование сеанса ВПЛТ основывалось на рекомендациях "ICRU 88/GEC ESTRO Report", где представлены основные понятия и параметры для проведения ВПЛТ под контролем визуализации.

Кроме того, для оценки отдаленных результатов лечения учитывался интервал от начала лечения до рецидива (безрецидивная выживаемость) и до смерти (общая выживаемость)

Статистическая обработка результатов исследования выполнена на современном методическом уровне при помощи компьютерных программ Excell и программ математической обработки данных Statistica, версия 10.0.

Глава 3 посвящена собственным результатам автора. Посчитаны суммарные дозы лучевого воздействия на критические органы двух схем фракционирования при различных размерах опухоли и значимых различий

между схемами не отмечалось. Т.е автор показал, что не смотря на высокие дозы ускоренного фракционирования, большего лучевого воздействия на критические органы нет. Также автор доказал равные результаты общей выживаемости при различных режимах фракционирования и при размере первичной менее 4 см и более 4 см.

Одним из самых важных фактов, которых удалось доказать автору, что в группе с ускоренным режимом ВПЛТ за счет сокращения общей продолжительности курса сочетанной ЛТ на 13 дней и за счет дозиметрического планирования под визуальным контролем при ВПЛТ удалось повысить локальный контроль с 94,1% до 98%, $p=0,045$.

В главе 4 подробно разбираются побочные эффекты двух режимов фракционирования и достоверных различий между режимами не продемонстрировано.

В заключении автор обобщил и проанализировал полученные результаты исследования, сопоставил их с данными литературы.

Выводы следуют из полученных результатов и соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации конкретны, могут позволить специалистам проводить схему внутриполостного облучения под контролем трехмерной визуализации в ускоренном режиме, которая соответствует всем требованиям современной брахитерапии и позволяет улучшить локальный контроль больных распространенным раком шейки матки у молодых женщин без увеличения количества постлучевых осложнений, в условиях сокращения продолжительности курса лучевой терапии на 13 койко-дней, что на этапе подсчета рентабельности медицины приобретает большое значение.

Материалы диссертации докладывались и обсуждались на научных региональных, всероссийских и международных съездах и конференциях. По материалам диссертационной работы осуществлен прием документов для оформления патента Российской Федерации на изобретение (№2019105873).

Материалы представлены и обсуждены на XII Всероссийской конференции молодых ученых-онкологов «Актуальные вопросы фундаментальной и клинической онкологии» посвященная памяти академика РАМН Н.В. Васильева (2017 год, Томск); XXI Российском онкологическом конгрессе (2017 год, Москва), научно-практической конференции «Инновационные методы адъювантной и неoadъювантной радиотерапии в лечении злокачественных новообразований у взрослых и детей» (2018 год, Москва).

Материалы диссертационного исследования изложены в 6 научных публикациях, из них 3 статьи опубликованы в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Автореферат полностью отражает содержание работы, хорошо иллюстрирован.

Заключение. Диссертационная работа Дубининой А.В. «Сравнительная оценка эффективности стандартного и ускоренного фракционирования дозы

при внутриполостном облучении больных раком шейки матки II-IVB стадий» квалификационное исследование, в котором решена научная проблема – оптимизация ВПЛТ за счет ускоренного режима фракционирования. Основные положения диссертационной работы представлены в публикациях и автореферате. Результаты исследования и сформулированные на их основе выводы свидетельствуют о научной новизне и практической значимости работы.

По актуальности, новизне полученных результатов, научной и практической значимости работа соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» Постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. № 842 (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации №335, от 21.04.16), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а соискатель работы Дубинина А.В. заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.12 – онкология, 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

Официальный оппонент:

Хохлова Светлана Викторовна

Доктор медицинских наук,

Заведующая онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии Института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»

Адрес: г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Тел.: +7 495 531-44-44

E-mail: info@oparina4.ru

Подпись д.м.н., Хохловой С.В. заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ АГП

им. В.И. Кулакова» Минздрава России

кандидат медицинских наук, доцент



Станислав Владиславович Павлович

27.01.2016