



МИНИСТЕРСТВО ОБОРОНЫ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(МИНОБОРОНЫ РОССИИ)

ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ

г. Санкт-Петербург,
ул. Академика Лебедева, 6, 194044

«29» 12 2017 г. № 4/10/1288-1

На № _____

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель начальника

Военно-медицинской академии

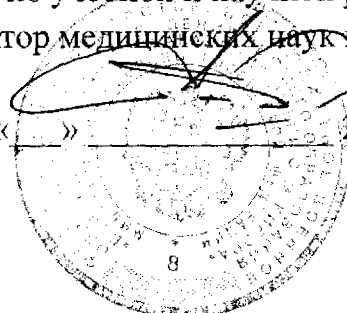
имени С.М. Кирова

по учебной и научной работе

доктор медицинских наук профессор

Б.Н. Котив

« » 2017 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы Ивановой Екатерины Ивановны «Роль объемов облучения и фракционирования в химиолучевом лечении больных лимфомой Ходжкина II стадии с наддиафрагмальными поражениями», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

Актуальность темы выполнения работы и ее связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности

Лучевая терапия была ведущим и эффективным методом лечения лимфомы Ходжкина (ЛХ) в XX веке. В дальнейшем, в связи с утвердившимся представлением о том, что лимфома Ходжкина является системным заболеванием, полихимиотерапия стала обязательным этапом при лечении больных даже при ранних стадиях. В то же время попытки исключения вообще лучевой терапии из протоколов лечения больных ЛХ ранних стадий потерпели неудачу из-за значительного количества рецидивов в зонах поражения. Поэтому в настоящее время в стандартные программы лечения больных лимфомой Ходжкина обязательно входит химиолучевое лечение.

Технология облучения онкологических больных претерпела значительные изменения в последнее десятилетие, что относится и к методикам лучевой терапии при лимфомах. Проведение облучения крупными полями сложной конфигурации приводит к поздним лучевым повреждениям. В связи с этим возникает необходимость создания условий облучения с максимальной защитой здоровых тканей, окружающих опухоль. Новые подходы к методике лучевой терапии могут появиться на пути совершенствования режимов фракционирования, а также уточнения объемов облучения. Кроме того, с учетом высокой радиочувствительности лимфом теоретически возможно снижение и разовой очаговой дозы, что приводит к уменьшению ранних реакций. Вопросы эффективности химиолучевого лечения, а также определениями объемов опухолевого поражения, тесно связаны с диагностическими возможностями позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с ^{18}F -ФДГ. Однако остаются не достаточно изученными вопросы влияния диагностической информации, полученной при позитронно-эмиссионной томографии, на тактику химиолучевого лечения на разных этапах лечения, а также после окончания лучевой терапии. Все эти вопросы рассмотрены в диссертации Е.И. Ивановой и являются актуальными.

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

Научные положения, выводы и рекомендации диссертации базируются на достаточно большом количестве проведенных клинических исследований. Материал исследования составили клинические наблюдения и медицинская документация 301 первичного больного. Всем пациентам был установлен диагноз классической лимфомы Ходжкина II стадии с наддиафрагмальными поражениями, при этом во всех случаях диагноз был подтвержден иммуноморфологическим исследованием. Все больные получили химиолучевое лечение. Автором были сформированы группы пациентов в соответствии с целями и задачами исследований. Непосредственные и

отдаленные результаты лечения, местные лучевые реакции со стороны легких, пищевода и сердца регистрировали в соответствии с рекомендациями ВОЗ (World Health Organization, 1979), критериями Cheson для лимфом, выработанные в 1999 и 2007 гг., классификацией Радиотерапевтической онкологической группы совместно с Европейской организацией по исследованию и лечению рака (RTOG/EORTC) шкалой CTC-NCIC. Сравнение различных показателей в работе проведено с применением критерия Стьюдента и непараметрического критерия Фишера, использовался коэффициент корреляции r , оценивалась общая и безрецидивная выживаемость больных актуриальным интервальным методом. Все это позволило обосновать достоверность полученных результатов и сформулированных выводов.

Новизна выводов диссертации состоит в том, что автором впервые оценены непосредственные и отдаленные результаты местных лучевых реакций со стороны пищевода, сердца и легких при лучевой терапии с облучением в режиме мультифракционирования по сравнению с таковыми при традиционном фракционировании в условиях 2D-планирования – облучения пораженных зон или мантиевидного облучения. Впервые получены сравнительные данные дозного распределения в мишени и органах риска при конформной лучевой терапии. Проведено сравнение количества лучевых реакций со стороны легких, пищевода и сердца при 3D конформной лучевой терапии пораженных областей и при конвенциональной лучевой терапии с облучением пораженных очагов или мантиевидным облучением. Определена необходимость проведения ПЭТ-исследования после окончания полихимиотерапии для направления больных на консолидирующую лучевую терапию, что способствовало предотвращению локальных рецидивов.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений, сформулированных в диссертации, обусловлена тем, что работа

выполнена на высоком методическом уровне, с четкими критериями включения и исключения из исследования, продуманным дизайном исследования. В работе использован широкий спектр современных методик и подходов, применяемых в лучевой и химиотерапии. Корректно поставлены цель и задачи исследования, использован большой фактический материал и адекватные статистические методы обработки данных. В основу диссертационного исследования положен анализ клинических наблюдений и медицинской документации 301 первичного больного. Достоверность полученных результатов подтверждается публикациями в рецензируемых журналах. Полученные данные обработаны с помощью статистических методик и представлены наглядно в табличном и графическом форматах.

Название работы соответствует цели исследования, задачи грамотно и четко сформулированы, выводы логично вытекают из представленного материала и соответствуют поставленным задачам и целям. Научные положения, выносимые на защиту, адекватно отражают содержание работы и логично следуют из представленных данных.

Автор принимала непосредственное участие в проведении научно-исследовательской работы на всех этапах от разработки идеи исследования и проектирования дизайна работы до статистического анализа, обсуждения и публикации результатов исследования, сформулировала цели и задачи работы, самостоятельно обосновала актуальность темы диссертационного исследования, собрала и проанализировала данные отечественной и зарубежной литературы. Автор работы проводила обследование и лечение больных.

Значимость работы для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов

В диссертационной работе обоснован выбор режима мультифракционирования облучения при проведении 2D-планирования лучевой терапии. Показана целесообразность облучения средостения в

режиме 2 раза в день. Установлено значение оптимальных дозо-временных характеристик облучения при проведении химиолучевой терапии больных лимфомой Ходжкина II стадии. В настоящее время получает широкое распространение 3D-планирование и проведение конформной лучевой терапии. В связи с этим данные о дозовых нагрузках на органы риска, сведения о лучевых реакциях имеют практическую важность при проведении лучевой терапии на современных радиотерапевтических установках. Практическое значение имеют сведения об интерпретации данных ПЭТ-исследования на всех этапах клинического течения заболевания и лечения, даже при отсутствии исходного исследования.

Практические рекомендации, предложенные автором, целесообразны к применению в отделениях лучевой терапии онкологических учреждений.

Основное содержание представлено в 26 научных работах, из них 4 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК для публикаций основных результатов диссертационных исследований, глава в книге и учебное пособие.

Структура и содержание работы

Диссертация Ивановой Е.И. написана и оформлена в традиционном стиле в соответствии с ГОСТ 7.0.11-011 (Москва, Стандартинформ, 2012) и содержит все необходимые разделы (введение, обзор литературы, «Материалы и методы», основную часть (результаты и обсуждение собственных исследований), заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Диссертация изложена на 115 страницах машинописного текста, иллюстрирована 22 рисунками и 6 таблицами. Библиографический указатель содержит 216 наименований, из них отечественных работ – 42, иностранных – 174.

В обзоре литературы автор обосновывает необходимость проведения данной работы, проводит анализ современного состояния проблемы. Рассмотрены вопросы применения лучевой и химиолучевой терапии при

ранних стадиях лимфомы Ходжкина, значение режимов фракционирования, объемов облучения, роль методик облучения в возникновении поздней токсичности. Представлен анализ значения данных ПЭТ-исследований для планирования и оценки эффективности химиолучевого лечения больных лимфомой Ходжкина. При анализе данных литературы автор подчеркивает неоднозначность имеющихся научных результатов, указывающих на необходимость и целесообразность проведенного исследования. Обзор логично выстроен, достаточно полно отражает состояние изучаемого вопроса.

Во второй главе приводится детальная характеристика дизайна исследования, представлены критерии включения пациентов в исследование и принципы распределения пациентов по группам. Программы терапии зависели от прогностических факторов. Проводились 2-6 циклов полихимиотерапии ABVD. Лучевая терапия осуществлялась на ЛУЭ SL-75-5 (Philips), Elekta Precise и Elekta Axesse тормозным излучением 6 МэВ в режиме обычного фракционирования или мультифракционирования – 1,2-1,5 Гр 2 раза в день через 4 часа методикой мантиевидного облучения или облучения пораженных зон до СОД 30-40 Гр. Подробно описаны методы предлучевой подготовки больных. Описаны применявшиеся в ходе исследования методы статистической обработки результатов.

Результаты собственных исследований изложены в 3 и 4 главах, где подробно описываются полученные данные с последующим анализом, обобщением и обсуждением. Автором показано, что химиолучевое лечение больных лимфомой Ходжкина II стадии с наддиафрагмальными поражениями приводит к одинаковым непосредственным и отдаленным результатам при 2D-планировании (мантиевидное облучение, облучение пораженных зон) как при обычном, так и при мультифракционировании дозы. Проведен анализ дозного распределения в органах риска и лучевых реакций при конформном облучении больных. Продемонстрировано полное отсутствие лучевых перикардитов при конформной лучевой терапии в

отличие от наличия лучевых повреждений при конвенциональном облучении средостения. Оценено значение ПЭТ-исследования в стадировании и в оценке химиолучевого лечения больных лимфомой Ходжкина II стадии.

Выводы и практические рекомендации диссертационной работы обоснованы, соответствуют поставленной цели и задачам, свидетельствуют о доказанных положениях, выносимых на защиту. Основным результатом работы является применение новых подходов к планированию и проведению лучевой терапии при проведении химиолучевого лечения ранних стадий лимфомы Ходжкина с наддиафрагмальным поражением – уменьшение объемов облучения на фоне сохранения высокого локального противоопухолевого контроля, что приводит к снижению лучевых повреждений.

Совокупность полученных сведений можно квалифицировать как решение задачи, имеющей существенное значение для лучевой терапии онкологических больных.

Автореферат диссертации полностью отражает основные наиболее важные положения диссертации, дает представление о проделанной работе, содержит в кратком виде всю необходимую информацию, характеризующую полученные в процессе исследования результаты, положения и выводы. Опубликованные работы отражают основное содержание диссертации. Основные положения диссертации были представлены на ведущих конференциях по актуальным вопросам лучевой терапии онкологических больных.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Основные положения диссертационной работы рекомендуется широко использовать в практической деятельности отделений лучевой терапии онкологических учреждений, а также в научной, педагогической и

практической деятельности кафедр онкологии и радиологии медицинских ВУЗов.

Основные результаты диссертации используются в практической работе отделения лучевой терапии системных заболеваний и лучевой патологии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70), в учебном процессе кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41), кафедры радиологии и хирургических технологий ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» МЗ РФ.

Результаты и выводы могут широко использоваться в научной, педагогической и практической деятельности медицинских ВУЗов и отделений лучевой терапии онкологических учреждений.

Замечания к работе

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Ивановой Е.И. нет. Имеющиеся в тексте диссертации отдельные орфографические ошибки и стилистические неточности не влияют на качество работы и выводы, вытекающие из нее. Имеются два дискуссионных вопроса, на которые хотелось бы получить от соискателя ответы:

1. Считаете ли Вы целесообразным использование мультифракционирования при лучевом лечении лимфомы Ходжкина II стадии с наддиафрагмальными поражениями в настоящее время?
2. В Вашей работе 60 пациентам было начато лечение без исходного ПЭТ-исследования, но затем им была выполнена позитронно-эмиссионная томография в процессе и после окончания лечения. Каким

образом Вы оценивали значение последующих ПЭТ-исследований при отсутствии исходного?

Заключение

Диссертационная работа Ивановой Екатерины Ивановны «Роль объемов облучения и фракционирования в химиолучевом лечении больных лимфомой Ходжкина II стадии с наддиафрагмальными поражениями», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия, является самостоятельным законченным научно-квалификационным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований и полученных результатов решена важная научно-практическая задача – повышение эффективности химиолучевого лечения больных лимфомой Ходжкина II стадии с наддиафрагмальными поражениями в условиях разных режимов фракционирования и объемов облучения.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор достоин присуждения искомой степени по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

Отзыв на диссертацию обсужден и одобрен на заседании кафедры (рентгенологии и радиологии с курсом ультразвуковой диагностики) ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», протокол № 12 от 24.11.2017 года.

Начальник кафедры (рентгенологии и радиологии с курсом
ультразвуковой диагностики) ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия
им. С.М.Кирова» Минобороны России – Главный рентгенолог Минобороны
России

доктор медицинских наук



Железняк Игорь Сергеевич

194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д.6
тел. (812)2923347
e-mail: rentgenvma@mail.ru

Подпись Железняк Игоря Сергеевича заверяю.

Начальник отдела кадров Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова

Д.Е. Гусев

