

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Максимова Сергея Яновича на диссертацию Мамонтовой Анны Сергеевны **«Оценка эффективности неоадьювантной химиотерапии в интенсифицированном режиме при лечении рака шейки матки IB2-IIВ стадии по данным магнитно-резонансной томографии»** представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия; 3.1.25. Лучевая диагностика

### Актуальность проблемы

На сегодняшний день в лечении рака шейки матки IB2-IIВ стадии отсутствует консенсус по поводу выбора наиболее оптимальной лечебной тактики. Применение только хирургического метода сопряжено с более высокими рисками возникновения рецидива, а использование химиолучевой терапии может быть связано с ухудшением качества жизни пациенток. В связи с этим, в настоящий момент одной из главных задач является усовершенствование применяющихся и разработка новых подходов к лечению данного заболевания.

Одним из перспективных направлений является применение неоадьювантной химиотерапии в интенсифицированном режиме с последующим радикальным хирургическим вмешательством. Однако ключевым моментом в предлагаемом подходе является точное определение тех групп пациентов, которым будет показан данный метод.

В настоящий момент существуют исследования, посвящённые вопросам оценки эффективности неоадьювантной химиотерапии, в том числе с помощью магнитно-резонансной томографии, однако многие проблемы остаются нерешёнными. Недостаточно изучены вопросы оценки клинического ответа опухоли после неоадьювантной терапии с помощью инструментальных методов диагностики; факторы, наиболее значимо влияющие на выбор тактики

лечения пациенток и риск развития рецидива, а также сама роль интенсифицированной химиотерапии.

Таким образом, диссертационное исследование Мамонтовой А.С., посвящённое повышению эффективности неoadьювантного лечения рака шейки матки IV2-IIВ стадии в интенсифицированном режиме на основе использования магнитно-резонансной томографии является актуальным и соответствующим уровню задач, решаемых диссертациями на соискание учёной степени кандидата медицинских наук.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертация является завершённым научным исследованием, которое было выполнено на базе научного отделения онкогинекологии и научного отделения диагностической и интервенционной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Научные положения диссертационного исследования соответствуют паспортам специальностей 3.1.6 – онкология, лучевая терапия, 3.1.25 – лучевая диагностика.

Степень достоверности результатов проведённого исследования определяется большим объёмом выборки включённых в исследования пациентов. В проспективную часть было включено 120 пациенток, получивших интенсифицированную неoadьювантную химиотерапию по одной из схем: AP (цисплатин в дозе 75 мг/м<sup>2</sup>, доксорубицин в дозе 35 мг/м<sup>2</sup>) или TP (цисплатин в дозе 60 мг/м<sup>2</sup> и паклитаксел в дозе 60 мг/м<sup>2</sup>). Для оценки отдалённых результатов ретроспективно было набрано 69 больных РШМ IV2-IIВ стадии, которым было выполнено хирургическое лечение или сочетанная химиолучевая терапия по радикальной программе, без интенсифицированной НАХТ. Проведённое исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Сбор и обработка данных, анализ, интерпретация и изложение результатов, формулирование выводов и практических рекомендаций обоснованы и имеют практическое значение.

Методические приёмы, использованные автором, современны и в полной мере отвечают задачам исследования. Полученные данные корректно обработаны с применением современных методов статистики, которые позволяют адекватно оценивать результаты исследования.

Правильное планирование и проведение исследования, достаточное количество пациентов, корректная обработка полученных результатов, разнообразие и адекватность иллюстративного материала в виде таблиц и графиков обеспечивают аргументированность и подтверждают достоверность и обоснованность научных положений, выводов, практических рекомендаций.

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании научных отделений отделений онкогинекологии и диагностической и интервенционной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

### **Научная новизна проведенного исследования**

В ходе диссертационного исследования была доказана высокая информативность комбинации патоморфологических показателей, влияющих на безрецидивную выживаемость больных раком шейки матки с разработкой на их основе математической модели прогнозирования риска развития рецидива заболевания.

Также был выделен ряд критериев до начала неоадьювантного лечения, значимо связанных с полным ответом опухоли на интенсифицированную НАХТ.

В данной работе на достаточно большом клиническом материале были оценены отдаленные результаты лечения больных РШМ IB2-IIВ стадии и доказано, что безрецидивная выживаемость пациенток, получавших интенсифицированную НАХТ значимо выше, по сравнению с пациентками, получавшими стандартное лечение без НАХТ.

### **Научная и практическая значимость работы**

Представленные в диссертационной работе данные о диагностических возможностях мультипараметрической МРТ отражают необходимость применения данного метода не только при первичном стадировании, но и оценке эффективности проводимого лечения.

Предложенная модель прогнозирования риска наступления рецидива на основании патоморфологических данных позволит в последующем обеспечить наиболее оптимальное наблюдение в группах риска.

Выявленные признаки, значимо связанные с полным ответом опухоли на НАХТ, позволят в дальнейшем выделять группы больных, в которых ожидается высокая эффективность интенсифицированной НАХТ.

Отдаленные результаты использования интенсифицированной НАХТ у больных РШМ IB2-IIВ стадии демонстрируют целесообразность ее применения с последующим хирургическим лечением как возможной альтернативе стандартной терапии РШМ.

Полученные исследователем данные актуальны в отделениях онкогинекологии, лучевой диагностики, а также химио- и лучевой терапии.

Основные результаты работы доложены и обсуждены на целевых российских и международных научно-практических конференциях и симпозиумах.

По материалам диссертации опубликовано 5 печатных работ, из них 2 в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных высшей аттестационной комиссией РФ и 1 в отечественном издании международной реферативной базы данных и системы цитирования (Scopus).

### **Оценка содержания и результатов работы**

Диссертационная работа изложена на 171 странице, построена по традиционному плану и оформлена в соответствии с требованиями ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации. Диссертация

содержит достаточное количество иллюстративного материала (33 таблицы и 46 рисунков). Список литературы включает 20 отечественных и 129 зарубежных источников.

Во **введении** раскрыта актуальность проблемы и степень разработанность темы, изложены цель и задачи исследования, представлены положения, выносимые на защиту, научная новизна исследования, практическая значимость работы, данные по апробации и внедрению результатов исследования в практику.

В обзоре литературы автором детально проанализированы литературные источники по теме диссертационного исследования. Показано современное состояние проблемы первичной диагностики рака шейки матки, так и оценки его неoadъювантного лечения. Акцент сделан на роль и особенности применения химиотерапии в интенсифицированном режиме при лечении РШМ.

Все вопросы изложены логично и свидетельствуют о том, что автор умеет работать с научной литературой.

Во **второй главе** представлены материалы и методы исследования, характеристика включенных в исследование пациенток, подробно описана методика выполнения магнитно-резонансной томографии и патоморфологическая оценка операционного материала. Достоверность результатов, полученных в исследовании, подтверждена с помощью статистической обработки с использованием современных прикладных программ.

В **третьей главе** отражены диагностические возможности МРТ при оценке эффекта неoadъювантного лечения РШМ. Показана высокая точность МРТ в определении размеров и глубины стромальной инвазии резидуальной опухоли; подробно сопоставлены данные МРТ с результатами патоморфологического исследования, рассмотрены основные причины несоответствия результатов данных исследований.

Подробно представлены данные о типах полученного лечения в зависимости от клинического ответа опухоли на интенсифицированную НАХТ,

отражены данные о степени патоморфологического ответа опухоли у пациенток, получивших хирургическое лечение после НАХТ.

Выявлены признаки, значимо связанные с полным ответом опухоли на интенсифицированную НАХТ: размер опухоли меньше  $30,0 \pm 5,7$  мм, гиперваскулярный паттерн контрастирования по данным МРТ и отсутствие макроскопической параметральной инвазии; а также признаки, которые были характерны для группы, не достигшей объективного ответа опухоли на НАХТ (прогрессирование или стабилизация для IIВ стадии по данным МРТ): более глубокая стромальная инвазия ( $p=0,045$ ), смешанный паттерн роста опухоли ( $p=0,001$ ), наличие параметральной инвазии ( $p=0,015$ ).

В четвертой главе были рассмотрены отдаленные результаты лечения РШМ IB2-IIВ стадии. Автором выполнен анализ четырехлетней безрецидивной и общей выживаемости пациенток после интенсифицированной неоадьювантной химиотерапии и последующего хирургического лечения или химиолучевой терапии. Получены сведения о предикторах, значимо влияющих на безрецидивную выживаемость. При этом в работе отмечено, что МРТ, выполненная до начала интенсифицированной НАХТ, не позволяет выявить значимые прогностические факторы. При этом использование предложенной математической модели, включающей данные патоморфологического исследования (параметральная инвазия и степень дифференцировки опухоли) позволяют определить риск возникновения рецидива у каждой конкретной пациентки.

При сравнении кривых безрецидивной выживаемости у пациенток IB2-IIВ стадии в зависимости от применения НАХТ выявлено, что безрецидивная выживаемость в группе с НАХТ была значимо выше, по сравнению с группой без НАХТ ( $p=0,03$ , логранговый критерий).

В разделе «Обсуждение результатов исследования. Заключение» даётся логичное обобщенное резюме по проблеме научного исследования, проводится обсуждение полученных результатов и их сопоставление с литературными данными.

Диссертация завершается выводами и практическими рекомендациями, которые полностью соответствуют поставленным задачам.

Опубликованные по теме исследования работы полностью отражают содержание диссертации. В автореферате изложены основные идеи диссертационной работы, структура и оформление соответствуют предъявляемым к автореферату требованиям.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Мамонтовой Анны Сергеевны «Оценка эффективности неoadьювантной химиотерапии в интенсифицированном режиме при лечении рака шейки матки IB2-IIВ стадии по данным магнитно-резонансной томографии», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Берлева Игоря Викторовича и доктора медицинских наук, профессора Мищенко Андрея Владимировича, является самостоятельной завершённой научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача повышения эффективности неoadьювантного лечения рака шейки матки IB2-IIВ стадии в интенсифицированном режиме на основе использования мультипараметрической МРТ.

По своей актуальности, объёму выполненных исследований, научной новизне и практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года, изложенного в новой редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 18.03.2023 г. № 415, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по

специальностям: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия; 3.1.25. Лучевая диагностика, а ее автор заслуживает присвоения искомой ученой степени.

### Официальный оппонент

Заведующий отделением онкогинекологии  
ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический  
научно-практический центр специализированных видов  
медицинской помощи (онкологический)  
имени Н.П. Напалкова»,  
доктор медицинских наук, профессор

18.10.23

Максимов С.Я.

Подпись профессора С.Я. Максимова «заверяю»

Начальник отдела кадров



Игнатова Е.А.

### Контактная информация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова» (ГБУЗ «СПб КНпЦСВМП(о) имени Н.П. Напалкова»)

Адрес: 197758, Санкт-Петербург, посёлок Песочный, Ленинградская ул., д. 68а, лит. А

Тел: +7 (812) 573-91-31

Е-mail: [nponkcentr@zdrav.spb.ru](mailto:nponkcentr@zdrav.spb.ru)

Официальный сайт: <https://oncocentre.ru/>