

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Рубцовой Натальи Алефтиновны на диссертацию Мамонтовой Анны Сергеевны «**Оценка эффективности неoadьювантной 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 темы диссертации**

Диссертационная работа Мамонтовой Анны Сергеевны посвящена оценке эффективности неoadьювантной химиотерапии рака шейки матки IB2-IIВ стадии, применяемой в интенсифицированном режиме, а также повышению информативности магнитно-резонансной томографии при определении распространенности опухоли и оценки эффективности применяемой терапии.

Рак шейки матки (РШМ) занимает четвертое место среди онкологических заболеваний у женщин по всему миру и восьмое место по количеству случаев в общей популяции злокачественных новообразований. Общеизвестно, что выбор тактики лечения РШМ зависит от стадии заболевания. По существующим рекомендациям, основным вариантом лечения местнораспространенных форм РШМ является химиолучевая терапия (ХЛТ). Однако, при IB2 – IIА стадиях радикальное хирургическое вмешательство также является опциональным методом лечения, а при IIВ стадии возможным вариантом лечения может являться неoadьювантная химиотерапия (НАХТ) с последующим радикальным хирургическим лечением.

Одну из ключевых ролей при первичной диагностике и оценке эффекта проведенной терапии занимает магнитно-резонансная томография (МРТ). Выполнение МРТ после неoadьювантной терапии позволяет оценить клинический ответ опухоли и определиться с дальнейшей тактикой лечения. При этом исследованию эффективности предоперационной НАХТ, особенно в интенсифицированном режиме, посвящены немногочисленные международные исследования, а корреляции магнитно-резонансных и патоморфологических данных не уделено достаточного внимания. Обращает на себя внимание небольшое количество опубликованных данных по оценке размеров резидуальной опухоли шейки матки, глубины стромальной инвазии и параметральной инвазии после неoadьювантного лечения.

Более того, в мировой литературе достаточно противоречивы сведения о влиянии различных прогностических факторов на результаты общей и безрецидивной выживаемости

больных, определение которых возможно до этапа радикального лечения посредством применения МРТ.

Исходя из вышесказанного, очевидно, что тема диссертационного исследования Мамонтовой Анны Сергеевны, является весьма актуальной и направлена на решении важной для медицинской науки и практики задачи.

### **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций диссертации**

В основу диссертационного исследования положены проспективные данные о 120 пациентках, которым была проведена неoadъювантная химиотерапия в интенсифицированном режиме по поводу гистологически верифицированного рака шейки матки IB2-IIВ стадии. Кроме того, для оценки отдаленных результатов применения интенсифицированной НАХТ было проведено ретроспективное исследование, включавшее 69 больных РШМ IB2-IIВ стадией, получивших лечение без интенсифицированной НАХТ: хирургическое лечение или ХЛТ по стандартной программе.

Протоколы исследования и методы, используемые автором, современны и информативны. Данные, приведенные в работе, являются статистически значимыми и обработаны с использованием современных методов статистики.

Объем клинических наблюдений, высокий методический уровень исследования, корректное применение математических методов для статистической обработки материала свидетельствуют, что полученные результаты, научные положения и выводы исследования являются достоверными и обоснованными.

### **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций**

Достоверность результатов диссертационной работы не вызывает сомнений и базируется на адекватности дизайна исследования, достаточном объеме представленного материала, современных методах исследования и корректной статистической обработке полученных данных.

Автором показана высокая информативность мультипараметрического протокола МР-сканирования в определении размеров резидуальной опухоли шейки матки и глубины стромальной инвазии, являющихся важными прогностическими факторами. В работе подробно описана МР-семиотика признаков, характерных для сохраняющейся параметральной инвазии при РШМ после проведенной интенсифицированной НАХТ. Также по результатам проведенного исследования автором были определены потенциальные МР-

предикторы, значимо связанные с лимфоваскулярной инвазией параметрия, на основе которых разработана математическая модель прогнозирования риска наличия ЛВИ на дооперационном этапе.

Разработанный автором структурированный протокол описания исследования способствует более наглядному представлению о характеристиках первичной опухоли шейки матки, а также эффекте проведенного лечения.

Таким образом, полученные в ходе исследования результаты имеют безусловную научную новизну и практическую значимость. Поставленная автором цель достигнута, сформулированные задачи решены, полученные выводы полностью соответствуют задачам диссертационного исследования и отражают их решение.

### **Оценка содержания диссертации, её завершённость в целом, замечания по оформлению диссертации**

Диссертационная работа оформлена в соответствии с требованиями ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации. Диссертация изложена на 171 странице машинописного текста, иллюстрирована 33 таблицами и 46 рисунками. Список литературы включает 20 отечественных и 129 иностранных источников.

Во введении автор раскрывает актуальность проблемы, формулирует цель и задачи исследования, излагает научную новизну и практическую значимость работы.

В первой главе автор представила обзор литературы, в котором достаточно детально проанализированы литературные источники по теме исследования, а также отражено современное состояние проблемы диагностики и лечения больных раком шейки матки IB2-IIВ стадии. Обзор написан хорошим литературным языком, после прочтения которого создается впечатление о важности разработки темы данного исследования.

Во второй главе представлены материалы и методы исследования. Проспективно в исследование включено 120 больных РШМ IB2-IIВ стадией, получивших интенсифицированную НАХТ с последующим хирургическим лечением или химиолучевой терапией (ХЛТ). Пациенткам выполнялась МРТ перед началом НАХТ и не позднее, чем через 7-10 дней после 3 курса НАХТ. Для оценки отдаленных результатов ретроспективно было набрано 69 больных РШМ IB2-IIВ стадией, получивших стандартное хирургическое лечение или ХЛТ по стандартной программе, без проведения НАХТ. Представлена общая характеристика материала, методы обследования пациентов, отражена методика МРТ

исследований, описаны варианты лечения РШМ в зависимости от стадии. Проиллюстрированы современные подходы к статистической обработке полученных данных.

Третья глава посвящена анализу результатов собственного исследования. Автором показано, что МРТ малого таза позволяет достаточно точно оценить размеры резидуальной опухоли и глубину стромальной инвазии. При этом применение мультипараметрического протокола (с добавлением прицельных ДВИ и ДКУ) позволило существенно повысить точность при определении размеров опухоли после НАХТ ( $p < 0,0001$ ,  $r = 0,91$ ) в сравнении со стандартным протоколом сканирования органов малого таза ( $p = 0,0003$ ,  $r = 0,76$ ).

При оценке параметральной инвазии после НАХТ установлена высокая специфичность и точность МРТ, составившие 95,1% и 88,9% соответственно, при чувствительности 71,4%.

При исследовании возможности прогнозирования лимфоваскулярной инвазии параметрия после интенсифицированной НАХТ, наиболее значимыми и информативными МР-факторами, определенными при статистическом анализе, являлись: расширение калибра параметральных сосудов ( $>3$  мм) и наличие отека в параметрии. Автором выявлена возможность прогнозирования наличия ЛВИ после интенсифицированной НАХТ для каждой больной РШМ с помощью полученного уравнения логистической регрессии.

В исследовании определены ранние прогностические критерии высокой эффективности НАХТ среди различных клинико-патоморфологических и МР-данных, к которым отнесены размер опухоли меньше  $30,0 \pm 5,7$  мм, отсутствие параметральной инвазии и гиперваскулярность опухоли при контрастировании ( $p < 0,05$ ).

Четвертая глава посвящена оценке отдаленных результатов комплексного лечения местнораспространенного РШМ. В результате проведенного исследования было показано, что МРТ, выполненная до начала интенсифицированной НАХТ, не позволяет выявить значимые факторы, которые могли бы оценить прогноз и определить безрецидивную выживаемость. При этом данные патоморфологического исследования (параметральная инвазия и степень дифференцировки опухоли) позволяют определить риск возникновения рецидива у каждой конкретной пациентки и, таким образом, выбрать оптимальное адъювантное лечение, а также частоту обследования и период наблюдения.

В заключении автор обобщает основные данные исследования и приводит сопоставление собственных и литературных данных, анализирует полученные результаты и

предлагает направления для дальнейших исследований.

Представленная на обсуждение диссертационная работа будет полезна как врачам онкогинекологических отделений, так и специалистам лучевой диагностики. Работа изложена хорошим языком, легко воспринимается и содержит достаточное количество иллюстративного материала, включающего в себя фотографии МР-изображений, макро - и микропрепаратов, таблицы и рисунки

Диссертация заканчивается 5 выводами, соответствующими задачам исследования. Выводы логичны, математически аргументированы, сформулированы точно и лаконично и полностью соответствуют поставленным задачам.

Автореферат отражает и полностью соответствует основным положениям диссертации. Основные результаты неоднократно докладывались на научных конференциях. Принципиальных замечаний по существу и оформлению диссертационной работы нет.

По результатам диссертационной работы возникли следующие вопросы:

В разделе **3.8. Прогнозирование полного ответа опухоли на интенсифицированную неoadьювантную химиотерапию по клиничко-патоморфологическим и МР-данным** были выявлены статистически значимые различия между клиническим ответом опухоли на НАХТ и рядом изученных критериев, среди которых: размер опухоли, параметральная инвазия и гиперваскуляриность опухоли, относительно окружающих тканей, в течение первых 2-х минут контрастирования. При этом статистической значимости различий по гистологическому типу опухоли и степени ее дифференцировки, значений ИКД в опухоли установлено не было.

1. Была ли проанализирована корреляция между характером контрастирования с гистологическим типом и степенью дифференцировки опухоли?
2. Существовала ли зависимость в группе полного ответа между характером контрастирования и значениями ИКД?

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Мамонтовой Анны Сергеевны **«Оценка эффективности неoadьювантной химиотерапии в интенсифицированном режиме при лечении рака шейки матки IV2-IVB стадии по данным магнитно-резонансной томографии»**, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по

специальностям: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия; 3.1.25. Лучевая диагностика, является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача – повышение эффективности лечения рака шейки матки на основе использования и применения современных технологий диагностики и терапии, а полученные в ходе исследования результаты имеют безусловную научную новизну и практическую значимость.

По своей актуальности, объему 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 ученой степени кандидата медицинских наук.

### Официальный оппонент

Заведующая отделом лучевой диагностики  
МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал  
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России  
доктор медицинских наук

20.10.23

Наталья Алефтиновна Рубцова

Подпись д.м.н. Рубцовой Н.А. «заверяю»

Ученый секретарь  
МНИОИ им. П.А. Герцена –  
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России



Елена Петровна Жарова

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Адрес: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д.3 Тел.: +7(495)945-80-20  
E-mail: mni oi@mail.ru  
Официальный сайт: <http://www.mni oi.ru>