

УТВЕРЖДАЮ

Ректор
учреждения образования
«Белорусский государственный
медицинский университет»

С.Н. Рубникович

« 07 » февраля 2025 года

ОТЗЫВ ОППОНИРУЮЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

учреждения образования

«Белорусский государственный медицинский университет»

на диссертацию Суслевой Елены Алексеевны «Адаптивная сочетанная лучевая терапия рака шейки матки IIА–IIС1 стадий», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия в совет по защите диссертаций Д 03.12.01 при государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

Соответствие содержания диссертации заявленной специальности и отрасли науки, по которым она представлена к защите

Диссертация Суслевой Елены Алексеевны «Адаптивная сочетанная лучевая терапия рака шейки матки IIА–IIС1 стадий», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по цели, содержанию, положениям, выносимым на защиту, объекту и предмету исследования, методам исследования и выводам соответствует отрасли – медицинские науки и паспорту специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия, утвержденному приказом Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 18.03.2021 № 71.

Исследование выполнено согласно плану научных работ государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова».

Диссертация выполнена в рамках Государственной научно-технической программы «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», подпрограммы «Злокачественные опухоли», задание 03.05 «Разработать и внедрить метод региональной терморадиклотерапии пациенток, страдающих раком шейки матки IIВ, III стадий» (№ ГР 20181457 от 14.08.2018), срок выполнения 2018-2022 гг.

Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2021–2025 годы, утвержденным Указом Президента Республики Беларусь от 07.05.2020 № 156.

Научный вклад соискателя в решение научной задачи с оценкой значимости полученных результатов

Целью диссертационного исследования Сусловой Е.А. является повышение эффективности лечения пациенток, страдающих раком шейки матки IIА–IIС1 стадий, путем совершенствования подходов к планированию и проведению лучевой терапии.

Соискателем совместно с научным руководителем проведено обоснование темы исследования, определение цели и задач исследования.

Соискатель принимала участие в составлении исследовательских протоколов; провела всесторонний анализ отечественной и зарубежной литературы по проблеме исследования; участвовала в разработке планов лучевого лечения и проведении терапии у пациентов, включенных в исследование; обрабатывала первичную медицинскую документацию, формировала электронные базы данных пациентов, проходивших лечение в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова; осуществляла динамическое наблюдение за пациентами; провела статистическую обработку материала, оформление результатов исследования; опубликовала результаты исследования в научных изданиях; оформила заявку на изобретение и рационализаторские предложения, участвовала в подготовке инструкции по применению.

Поставленные цель и задачи исследования выполнены, положения, выносимые на защиту, и выводы обоснованы и доказательны. Материалом для исследования послужили данные 224 пациентов, страдающих раком шейки матки, использованы современные методы статистического анализа.

В результате проведенного исследования соискателем разработан новый метод адаптивной сочетанной лучевой терапии рака шейки матки с модификацией стандартной схемы дистанционной лучевой терапии, заключающейся в том, что после подведения 44 Гр вводятся сеансы облучения с центральным блоком из многолепесткового коллиматора, который сохраняет дозу 50 Гр в области параметриев, матки и регионарных лимфоузлов и редуцирует дозу на те участки критических органов, которые подвержены наибольшему риску возникновения лучевых повреждений, при этом доза на первичный очаг увеличивается за счет подведения дополнительного сеанса брахитерапии. Точное подведение высоких доз облучения на остаточную опухоль и преодоление безрецидивного уровня для D_{90} в 85 Гр за весь курс адаптивной сочетанной лучевой терапии, сохранение толерантных доз на критические органы становится возможным также за счет планирования брахитерапии под визуальным контролем по данным мультипараметрической магнитно-резонансной томографии.

В результате разработанный метод адаптивной сочетанной лучевой терапии создает высокоточное распределение дозовых нагрузок в опухоли и окружающих здоровых тканях (индекс конформности увеличился с 0,91 до 0,89 $p=0,03$), увеличивает статистически значимо дозу в мишени облучения на 4,8 Гр ($p<0,0001$) и при этом снижает среднюю дозу, приходящуюся на

ректо-вагинальную точку на 1,8 Гр ($p=0,038$) по сравнению со стандартной методикой.

Проведенный соискателем анализ непосредственных результатов лечения установил, что применение разработанного метода адаптивной сочетанной лучевой терапии у пациенток с раком шейки матки IIА–IIIС1 стадий позволило достичь статистически значимого улучшения полного непосредственного объективного эффекта в первичном очаге – на 34,8% больше, чем при лечении стандартным методом ($p<0,001$), и при этом уменьшить количество поздних лучевых осложнений 3–4 степени на 27,3%. Наибольшая эффективность разработанного метода доказана при опухолях больших размеров: увеличение полного непосредственного объективного эффекта на 49,7% при опухолях $>4,0$ см ($p<0,001$) и на 57,2% при опухолях $>6,0$ см ($p<0,001$).

Соискателем доказано, что при лечении пациенток, страдающих раком шейки матки IIА–IIIС1 стадий, с использованием разработанного метода адаптивной сочетанной лучевой терапии удалось клинически значимо, в сравнении со стандартным методом лечения, увеличить уровень 4-летней общей выживаемости на 9,3% ($p=0,13$), 4-летней скорректированной – на 11,3% ($p=0,066$), 4-летней бессобытийной – на 20,8% ($p<0,001$). Самые лучшие показатели выживаемости были зафиксированы у пациенток основной группы с размером опухоли $>6,0$ см – на 22,8% ($p=0,034$), 27,3% ($p=0,021$) и 34,5% ($p<0,001$), соответственно.

При проведении моновариантного анализа соискателем убедительно доказано, что у пациенток с раком шейки матки IIА–IIIС1 стадий существует статистически значимая зависимость непосредственных результатов лучевой терапии от: метода лечения, размера опухоли в максимальном измерении, степени местной распространенности опухоли (категория Т классификации TNM), наличия метастазов в регионарных лимфоузлах, формы и варианта опухоли. При проведении мультивариантного анализа установлено, что существует статистически значимое влияние размера опухоли в наибольшем измерении на степень регрессии опухоли в первичном очаге при лечении стандартным методом, в то время как при использовании разработанного метода адаптивной сочетанной лучевой терапии – это степень местной распространенности опухоли. В мультивариантном анализе убедительно доказано влияние разработанного метода адаптивной сочетанной лучевой терапии на результаты лечения.

Автором по теме диссертации опубликовано 20 научных работ, в том числе 8 статей, получены 2 удостоверения на рационализаторские предложения, 1 патент на полезную модель, утверждена 1 инструкция по применению. Результаты исследования представлены и обсуждены на международных и республиканских съездах, конференциях и форумах, внедрены в практику.

Все вышеизложенное позволяет сделать вывод о высокой научной и практической значимости диссертационного исследования и о весомом вкладе соискателя в полученные результаты.

**Конкретные научные результаты, их новизна и практическая
значимость, за которые соискателю может быть присуждена
ученая степень кандидата медицинских наук**

Ученая степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия может быть присуждена Сусловой Е.А. за:

1) разработку нового высококонформного метода адаптивной сочетанной лучевой терапии рака шейки матки IIА–IIС1 стадий (ИК – 0,91 против 0,89, $p=0,03$) со статистически значимой эскалацией дозы (D_{90}) в мишени облучения с 81,7 Гр до 86,5 Гр ($p<0,0001$), с увеличением вероятности безрецидивного лечения; со снижением средней дозы на ректо-вагинальную точку с 67,7 Гр до 65,9 Гр ($p=0,038$) в противовес стандартному методу;

2) доказательство эффективности разработанного метода лучевой терапии по непосредственным результатам и переносимости: статистически значимое улучшение полного непосредственного объективного эффекта в первичном очаге в 1,6 раза ($p<0,001$), а суммарного полного непосредственного объективного эффекта (полная регрессия опухоли и метастатически пораженных регионарных лимфоузлов), – в 1,7 раза ($p<0,001$), при этом удалось снизить частоту возникновения поздних лучевых осложнений в 1,4 раза, а количество тяжелых поздних лучевых осложнений 3–4 степени – на 27,3% по сравнению со стандартной сочетанной лучевой терапией ($p=0,004$). Установлена зависимость частоты полной регрессии опухоли от ее размеров, статистически значимо показаны преимущества разработанного метода при опухолях больших размеров: при опухолях 4,1–6,0 см полная регрессия в первичном очаге достигнута в 1,9 раза ($p<0,001$), а при >6 см – в 4,1 раза чаще ($p<0,001$), чем при использовании стандартного метода;

3) выявление факторов, влияющих на результативность лечения. По данным моновариантного регрессионного логистического анализа вероятность неполного объективного эффекта при лучевой терапии увеличивается с увеличением размера опухоли с $\leq 4,0$ до 4,1–6,0 см – в 5,4 раза ($p=0,001$), до $>6,0$ – в 16,6 раза ($p<0,001$); при местной распространенности Т3b – в 5,3 раза ($p<0,001$) по сравнению с менее распространенными опухолями; при смешанной форме опухоли – в 2,2 раза ($p=0,01$) по сравнению с эндоцервикальной формой; при маточном варианте – в 3,6 раза ($p<0,001$); при наличии метастазов в регионарных тазовых лимфоузлах – в 3,7 раза ($p<0,001$). Разработанный метод адаптивной сочетанной лучевой терапии по сравнению со стандартным уменьшает вероятность неполного непосредственного объективного эффекта в 5,6 раза ($p<0,001$). В мультивариантном анализе независимую взаимосвязь с непосредственными результатами лечения показали метод лечения (разработанный против стандартного ($p<0,001$)), а также для основной группы – степень местной распространенности опухоли ($p<0,001$), для контрольной – размер опухоли ($p<0,001$);

4) доказательство статистически значимого увеличения 4-летней бессобытийной выживаемости на 20,8% ($p < 0,001$) при лечении пациенток, страдающих раком шейки матки IIА–IIС1 стадий, с использованием разработанного метода адаптивной сочетанной лучевой терапии в сравнении со стандартным методом лечения. Значимо увеличен показатель 4-х летней общей выживаемости на 18,1% ($p = 0,018$), скорректированной – на 19,8% ($p = 0,011$), бессобытийной – на 32,5% ($p < 0,001$) при опухолях > 4 см и общей выживаемости – на 22,8% ($p = 0,034$), скорректированной – на 27,3% ($p = 0,021$), бессобытийной – на 34,5% ($p < 0,001$) при опухолях > 6 см;

5) внедрение разработанного метода в практическое здравоохранение.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

Научная квалификация Суловой Елены Алексеевны соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатам медицинских наук, что подтверждается актуальностью и высоким качеством выполненного исследования, использованием современных методов исследования и статистического анализа.

Выполненная работа по объему, новизне и практической значимости полученных результатов соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям; основные положения работы имеют достаточный уровень апробации и опубликованы в открытой печати, представлены на отечественных и международных конференциях. По теме диссертации имеется 20 публикаций, 1 патент, 1 инструкция по применению, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь.

Доклад диссертанта, его квалифицированные ответы на поставленные вопросы свидетельствуют о научной зрелости, умении формулировать и обосновывать обсуждаемые научные факты и положения.

Качество выполненных научных исследований, уровень теоретической подготовки, личный вклад, владение современными методами исследований, способность интерпретировать полученные данные подтверждают соответствие научной квалификации Суловой Е.А. ученой степени кандидата медицинских наук.

Рекомендации по практическому использованию результатов диссертации

Диссертация Суловой Елены Алексеевны имеет не только научное значение, но и большую практическую значимость – разработаны метод адаптивной сочетанной лучевой терапии рака шейки матки, рационализаторские удостоверения и полезная модель для лечения одного из наиболее сложных вариантов рака данной локализации (маточного).

На разработанный метод 24.11.2022 утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкция по применению № 077-

0622 «Метод адаптивной сочетанной лучевой терапии рака шейки матки». Инструкция внедрена в Республиканском научно-практическом центре онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Витебском, Гомельском областных клинических онкологических диспансерах, Минском городском клиническом онкологическом центре, Могилевском, Брестском областных онкологических диспансерах, что подтверждено актами внедрения. Утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкция по применению может применяться в практике во всех онкологических учреждениях Республики Беларусь, занимающихся лучевым лечением онкогинекологических пациенток.

Замечания по диссертации

Принципиальных и существенных замечаний по содержанию работы нет. В диссертационной работе имеются опечатки и стилистически неудачные выражения. Указанные замечания не носят принципиальный характер и не снижают научно-практической значимости представленной диссертационной работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Суловой Елены Алексеевны «Адаптивная сочетанная лучевая терапия рака шейки матки IIА–IIIС1 стадий», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия, по актуальности проблемы, объему проведенных исследований, новизне и практической значимости полученных результатов представляет законченную, самостоятельно выполненную квалификационную работу. Она содержит новые, научно обоснованные результаты, использование которых обеспечивает решение важной задачи современной онкологии и лучевой терапии – повышение эффективности лечения пациентов, страдающих раком шейки матки IIА–IIIС1 стадий.

По своей новизне и научно-практической значимости диссертация соответствует всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям согласно пунктам 20-21 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, утвержденного Указом Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 № 560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 02.06.2022 № 190), а соискатель Сулова Е.А. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук.

Доклад соискателя Суловой Е.А. и проект отзыва оппонировавшей организации, подготовленный экспертом д.м.н., доцентом Пархоменко Л.Б., заслушаны и обсуждены на научном собрании сотрудников кафедр онкологии с курсом повышения квалификации и переподготовки, кафедры детской онкологии, гематологии и иммунологии и кафедры акушерства и гинекологии института повышения квалификации и переподготовки кадров

здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», состоявшемся 06.02.2025 на основании приказа ректора учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» от 21.01.2025 № 42, протокол собрания № 2.

На научном собрании присутствовало 34 человек, в том числе имеющих ученую степень – 23, из них (список прилагается).

- доктора медицинских наук: Н.И. Крутилина (14.01.13), Л.Б. Пархоменко (14.01.13), П.С. Русакевич (14.01.01), А.В. Прохоров (14.01.12), Е.Г. Жук (14.01.13); Л.Ф. Можейко (14.01.01), О.П. Матылевич (14.01.12)

- кандидаты медицинских наук: А.Г. Жуковец (14.01.12), Л.И. Волкова (14.01.12), Е.Ю. Демидчик (14.01.12), С.Е. Шелкович (14.01.12), И.Н. Лабунец (14.01.12), З.Э. Гедревич (14.01.12), М.Н. Шепетько (14.01.12), В.В. Барьяш (14.01.12), О.Л. Малолеткина (14.01.01), А.Э. Колобухов (14.01.12), В.П. Кириленко (14.01.01), Е.В. Мельник (14.01.12), Н.В. Пономаренко (14.01.13), Н.С. Акулич (14.01.01), Р.Л. Коршикова (14.01.01), А.В. Трухан (14.01.12).

Проведено открытое голосование по утверждению отзыва.

В голосовании принимали участие члены научного собрания, имеющие ученую степень. Результаты голосования: «за» – 23, «против» – нет, «воздержались» – нет. .

Председатель научного собрания:
заведующий кафедрой онкологии
с курсом повышения квалификации
и переподготовки
учреждения образования
«Белорусский государственный
медицинский университет»,
к.м.н., доцент

А.Г.Жуковец

Эксперт по диссертации:
профессор кафедры онкологии
с курсом повышения квалификации
и переподготовки
учреждения образования
«Белорусский государственный
медицинский университет»
д.м.н., доцент

Л.Б.Пархоменко

Секретарь научного собрания:
доцент кафедры онкологии
с курсом повышения квалификации
и переподготовки
учреждения образования
«Белорусский государственный
медицинский университет»
к.м.н., доцент

А.В.Трухан