

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

профессора кафедры онкологии УО «Гомельский государственный медицинский университет» доктора медицинских наук, профессора
Беляковского Василия Николаевича
на диссертационную работу Сусловой Елены Алексеевны «Адаптивная
сочетанная лучевая терапия рака шейки матки ПА–IIIС1 стадий»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по
специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

СООТВЕТСТВИЕ ДИССЕРТАЦИИ СПЕЦИАЛЬНОСТИ И ОТРАСЛИ НАУКИ, ПО КОТОРЫМ ОНА ПРЕДСТАВЛЕНА К ЗАЩИТЕ

Диссертационное исследование Сусловой Елены Алексеевны «Адаптивная
сочетанная лучевая терапия рака шейки матки ПА–IIIС1 стадий» посвящено
проблеме лучевого лечения рака шейки матки. Содержание диссертационной
работы соответствует отрасли «медицинские науки» и специальности 14.01.13 –
лучевая диагностика, лучевая терапия.

Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям научно-
технической деятельности в Республике Беларусь на 2021–2025 годы,
утвержденных Указом Президента Республики Беларусь от 07.05.2020 № 156
«О приоритетных направлениях научной, научно-технической и
инновационной деятельности на 2021–2025 годы» (пункт 2 – Биологические,
медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства:
диагностика, медицинская профилактика и лечение инфекционных, включая
вирусной этиологии, и неинфекционных заболеваний, экспертиза качества
медицинской помощи).

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность темы диссертационного исследования не вызывает
сомнения, так как рак шейки матки является социально-значимой проблемой
как для Республики Беларусь, так и для большинства развитых и

развивающихся стран мира. Обусловлено это тем, что рак шейки матки в 2021 году в Республике Беларусь, как и в большинстве стран мира, вышел на четвертое место в структуре онкологической заболеваемости женского населения, и заболеваемость им продолжает расти угрожающими темпами. В Республике Беларусь среди трудоспособного населения в 2012–2021 гг. прирост заболеваемости раком шейки матки составил 19,1%, 2021 г. зарегистрировано 804 новых случая рака этой локализации.

Показатели смертности от рака шейки матки среди женщин трудоспособного возраста несколько снизились за период 2012–2021 гг. с 6,1 до 5,4 на 100000 трудоспособного населения, но все еще остаются высокими. Поэтому актуально проведение исследований по разработке методов лечения рака шейки матки, позволяющих улучшить качество и продолжительность жизни пациенток.

На современном этапе основным методом противоопухолевой терапии при лечении пациенток, страдающих раком шейки матки IB2–IVA стадий, является химиолучевая терапия с использованием сочетанной лучевой терапии (дистанционной и внутривполостной) на фоне радиосенсибилизации цисплатином. Однако результаты лечения не всегда удовлетворительные, поскольку количество случаев неизлеченности, рецидива и дальнейшего прогрессирования составляет от 11% до 22% при IB–IIA и от 28% до 64% при IIB–IVA стадиях.

Поэтому актуально проведение исследований по разработке методов лучевой терапии, направленных на увеличение суммарной дозы лучевого воздействия, и, в то же время, не увеличивающих количество лучевых реакций и осложнений. Предложенное соискателем исследование актуально как в научном плане, так и востребовано практическим здравоохранением.

Высокая актуальность и социальная значимость исследования подтверждается тем, что диссертационная работа выполнена в рамках темы Государственной научно-технической программы «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», подпрограммы

«Злокачественные опухоли» (задание «Разработать и внедрить метод региональной терморадикотерапии пациенток, страдающих раком шейки матки IIВ, III стадий», номер госрегистрации 20181457).

СТЕПЕНЬ НОВИЗНЫ РЕЗУЛЬТАТОВ, ПОЛУЧЕННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ, И НАУЧНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ, ВЫНОСИМЫХ НА ЗАЩИТУ

На защиту вынесено 4 положения, которые отражают результаты проведенного исследования и обладают несомненной новизной:

1. Разработанный метод адаптивной сочетанной лучевой терапии рака шейки матки IIА–IIIС1 стадий позволяет обеспечить высокий уровень конформности (ИК – 0,91 против 0,89, $p = 0,03$), в результате чего планы лучевого лечения относятся к категории имеющих малые отклонения; провести эскалацию дозы в мишени облучения (D_{90} 86,5 Гр против 81,7 Гр, ($p < 0,0001$)), что увеличивает вероятность безрецидивного лечения; снизить среднюю дозу, приходящуюся на ректо-вагинальную точку, с 67,7 Гр до 65,9 Гр по сравнению с использованием стандартного метода ($p = 0,038$).

2. Метод адаптивной сочетанной лучевой терапии при лечении пациенток, страдающих раком шейки матки IIА–IIIС1 стадий, позволяет статистически значимо улучшить полный непосредственный объективный эффект в первичном очаге на 34,8% ($p < 0,001$), а суммарный полный непосредственный объективный эффект, включающий полную регрессию опухоли и метастатически пораженных регионарных лимфоузлов, – на 33,9% ($p < 0,001$), при этом удалось снизить частоту возникновения поздних лучевых осложнений в 1,4 раза, а количество тяжелых поздних лучевых осложнений 3–4 степени тяжести (G3–G4) на 27,3% по сравнению со стандартной сочетанной лучевой терапией ($p = 0,004$). Частота полной регрессии опухоли зависела от ее размеров, статистически значимо показаны преимущества разработанного метода при опухолях больших размеров.

3. По данным моновариантного регрессионного логистического анализа, вероятность неполного непосредственного 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 T3b – в 5,3 раза ($p < 0,001$); при смешанной форме опухоли – в 2,2 раза ($p = 0,01$); 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. 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% ($p = 0,13$), скорректированной выживаемости – на 11,3% ($p = 0,066$), бессобытийной выживаемости – на 20,8% ($p < 0,001$). Наибольшая эффективность метода доказана у пациенток с опухолями $> 4,0$ см (повышение 4-летней общей выживаемости – на 18,1% ($p = 0,018$), скорректированной выживаемости – на 19,8% ($p = 0,011$), бессобытийной выживаемости – на 32,5% ($p < 0,001$)) и, особенно, $> 6,0$ см (повышение 4-летней общей выживаемости – на 22,8% ($p = 0,034$), скорректированной выживаемости – на 27,3% ($p = 0,021$), бессобытийной выживаемости – на 34,5% ($p < 0,001$)).

Новизна подтверждается получением патента на полезную модель «Аппликатор четырехканальный для внутриместной брахитерапии» и 2 рационализаторских предложений: 1). Способ адаптивной брахитерапии местнораспространенного рака шейки матки : рац. предложение № 293; утв. ГУ «Респ. науч.-практ. центр онкологии и мед. радиологии им. Н.Н. Александрова» 27.03.2020 / Е.А. Суслова, В.А. Суслова, Н.А. Артемова, Д.И. Козловский;

2). Способ дистанционной лучевой терапии рака шейки матки с использованием центрального блока из многолепесткового коллиматора : рац. предложение № 294 ; утв. ГУ «Респ. науч.-практ. центр онкологии и мед. радиологии им. Н.Н. Александрова» 27.03.2020 / Е.А. Суслова, В.А. Суслова, Н.А. Артемова, М.Н. Петкевич. На разработанный метод утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкция по применению № 077-0622 от 24.11.2022 «Метод адаптивной сочетанной лучевой терапии рака шейки матки» (авторы: Е.А. Суслова, Н.А. Артемова, И.И. Минайло, О.П. Матылевич, П.Д. Демешко, В.А. Суслова, Д.И. Козловский).

ОБОСНОВАННОСТЬ И ДОСТОВЕРНОСТЬ ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ, СФОРМУЛИРОВАННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ

Основные научные результаты диссертации получены в хорошо спланированном клиническом исследовании. Методология исследования обоснована и адекватна поставленным задачам. Статистическое обоснование результатов получено при помощи современных методов статистического анализа.

Выводы, сформулированные в диссертации, и рекомендации по использованию научных результатов логичны, убедительны и обоснованы большим количеством клинических наблюдений (224 пациентки).

НАУЧНАЯ, ПРАКТИЧЕСКАЯ, ЭКОНОМИЧЕСКАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИИ С УКАЗАНИЕМ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ

Научная значимость результатов диссертации:

– Получены новые научные данные о клинико-биологических факторах, влияющих на эффективность лечения пациенток, страдающих раком шейки матки. Вероятность неполной резорбции опухоли при адаптивной сочетанной лучевой терапии в 5,6 раза ниже, чем при стандартном методе ($p < 0,001$); при опухолях 4,1–6,0 см вероятность неполной регрессии опухоли в 5,4 раза выше, чем при опухолях $\leq 4,0$ см ($p = 0,001$), при опухолях $> 6,0$ см она возрастает в 16,6

раза ($p < 0,001$); при T3b по сравнению с T1b, T2a, T2b – выше в 5,3 раза ($p < 0,001$), при смешанной форме опухоли в сравнении с эндоцервикальной – в 2,2 раза ($p = 0,010$), при маточном варианте – в 3,6 раза в противовес другим вариантам опухоли ($p < 0,001$).

– Разработан новый метод адаптивной сочетанной лучевой терапии рака шейки матки, позволивший увеличить дозу в первичном очаге на 4,8 Гр ($p < 0,0001$) и при этом не увеличить дозу в окружающих здоровых органах и тканях и даже снизить среднюю дозу, приходящуюся на ректо-вагинальную точку на 1,8 Гр ($p = 0,038$). Все это позволило получить высокий уровень конформности (ИК – $0,91 \pm 0,05$) распределения дозы облучения в мишени и за счет этого улучшить результаты лечения.

Практическая значимость результатов диссертации:

– Разработанный метод адаптивной сочетанной лучевой терапии прошел апробацию на базе РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова и показал высокую эффективность. Удалось статистически значимо увеличить частоту полного непосредственного объективного эффекта в первичном очаге с 53,6% до 88,4% ($p < 0,001$), при этом количество поздних лучевых осложнений 3–4 степени уменьшить с 27,3% до 0% ($p = 0,004$).

Научная и практическая значимость результатов диссертации подтверждается публикацией полученных результатов в научных изданиях, 1 патентом и 1 инструкцией по применению, утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь, 2 рационализаторскими предложениями, внедрением разработанного метода в лечебный процесс в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, Минском городском клиническом онкологическом центре, Витебском, Гомельском, Могилевском и Брестском областных клинических онкологических диспансерах.

Экономическая значимость результатов диссертации заключается в том, что разработанные методы позволили улучшить результаты лечения пациенток, страдающих раком шейки матки, уменьшить число постлучевых реакций и, таким образом, уменьшат расходы на их дальнейшее лечение.

Социальная значимость результатов диссертации состоит в том, что применение разработанных методов позволило улучшить результаты лечения пациенток, страдающих раком шейки матки, и уменьшить смертность от этого заболевания. По данным исследования удалось увеличить показатели выживаемости, особенно у пациенток с опухолями больших размеров. При опухолях $>4,0$ см разработанный метод повысил 4-летнюю скорректированную выживаемость с 51,3% до 71,1% ($p=0,011$), при опухолях $>6,0$ см – с 31,3% до 58,6% ($p=0,021$).

ОПУБЛИКОВАННОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИИ В НАУЧНОЙ ПЕЧАТИ

Требования по полноте изложения в опубликованных работах положений, выносимых на защиту, и результатов исследования выполнены полностью. Опубликовано 20 научных работ, из них 7 статей, соответствующих пункту 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, объем которых составляет 3,4 авторских листа. Утверждена Министерством здравоохранения 1 инструкция по применению, получено 2 удостоверения на рационализаторские предложения, 1 патент на полезную модель.

СООТВЕТСТВИЕ ОФОРМЛЕНИЯ ДИССЕРТАЦИИ ТРЕБОВАНИЯМ ВАК

Диссертационная работа и автореферат оформлены в соответствии с требованиями ВАК Республики Беларусь.

Рукопись автореферата соответствует содержанию диссертационной работы, отражает основные положения, выносимые на защиту, и результаты.

Диссертация изложена на русском языке на 133 страницах и состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, материала и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, списка использованных источников, включающего 126 литературных источников и 20 публикаций соискателя, и приложений. Работа содержит 34

таблицы и 24 рисунка, включает 4 приложения — инструкция по применению и акты о внедрении, патент, рационализаторские предложения.

Глава 1 посвящена аналитическому обзору литературы, в котором отражены современные достижения в лечении рака шейки матки, дана историческая справка по лучевому лечению. Дан подробный анализ современных методов лучевой терапии, применяемых при лечении рака шейки матки. В главе определены основные проблемы, требующие решения.

В главе 2 изложены материал и методы исследования. Подробно описаны дизайн исследования, методы обследования пациенток, статистической обработки данных и оценки результатов. Объектом исследования явились 224 пациентки, страдающих раком шейки матки.

В главе 3 представлены результаты по разработке нового метода адаптивная сочетанная лучевая терапия рака шейки матки IIА–IIIС1 стадий. Доказаны преимущества разработанного метода при сравнении дозиметрических показателей при использовании различных методик лучевого лечения.

В главе 4 представлены непосредственные результаты использования разработанного метода (адаптивной сочетанной лучевой терапии) у пациенток, страдающих раком шейки матки IIА–IIIС1 стадий, который позволил достичь статистически значимого улучшения полного непосредственного объективного эффекта в первичном очаге в 1,6 раза больше, чем при лечении стандартным методом (88,4% против 53,6%) ($p < 0,001$), а суммарного полного непосредственного объективного эффекта в 1,7 раза больше (85,7% против 51,8%) ($p < 0,001$). Проведен анализ резорбции опухоли в зависимости от ее размера и сравнение разработанного метода со стандартным по этому показателю. Доказаны преимущества разработанного метода, в том числе и по данным моновариантного и мультивариантного регрессионного анализа.

В главе 5 представлен анализ ранних и поздних лучевых осложнений. Показано, что разработанный метод позволил уменьшить число поздних лучевых осложнений в 1,4 раза, так как на 1 пациентку основной группы

приходилось 0,28 осложнений, в то время как в контрольный этот показатель составил 0,39.

В главе 6 представлены отдаленные результаты лечения. Показано, что наибольшее улучшение отдаленных результатов лечения с использованием разработанного метода адаптивной сочетанной лучевой терапии в сравнении со стандартным методом получено для пациенток с размером опухоли $>6,0$ см: 4-летняя общая выживаемость – 54,1% против 31,3% ($p=0,034$), скорректированная выживаемость – 58,6% против 31,3% ($p=0,021$), бессобытийная выживаемость – 43,9% против 9,4% ($p<0,001$).

Материал каждой главы изложен доступным языком, наглядно представлен в таблицах и рисунках, каждая глава диссертации завершается выводами.

Заключение представлено в виде научных результатов диссертации и рекомендаций по практическому использованию результатов, которые сформулированы корректно и полностью обоснованы.

СООТВЕТСТВИЕ НАУЧНОЙ КВАЛИФИКАЦИИ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ, НА КОТОРУЮ ОН ПРЕТЕНДУЕТ

Проведенные соискателем Е.А. Суловой исследования по своему объему достаточны для получения достоверной научной информации.

Автором была изучена отечественная и зарубежная литература по теме диссертационной работы, обоснована тема исследования, создана электронная база данных пациенток. Автор участвовала в разработке планов лучевого лечения, проведении лучевого лечения у пациенток, страдающих раком шейки матки, и осуществляла динамическое наблюдение за пациентками. Совместно с научным руководителем были определены цель и задачи исследования. Соискателем самостоятельно была проведена статистическая обработка материала, формулировка выводов и практических результатов, публикация их в научных изданиях. Сулова Е.А. участвовала в подготовке инструкции по применению разработанного метода, которая утверждена Министерством

здравоохранения. Результаты исследования доложены соискателем на республиканских и международных конференциях и съездах.

Выводы диссертации сделаны на основании достаточного фактического материала, корректно сформулированы, соответствуют научным положениям, выносимым на защиту.

Из анализа содержания диссертационной работы, автореферата и научных публикаций следует, что научная квалификация Е.А. Суловой соответствует искомой степени кандидата медицинских наук.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Суловой Е.А. «Адаптивная сочетанная лучевая терапия рака шейки матки ПА–IIIС1 стадий» является законченным, самостоятельно выполненным научным исследованием. В работе решена одна из актуальных задач современной лучевой терапии — повышение эффективности лучевого лечения пациенток, страдающих раком шейки матки ПА–IIIС1 стадий, путем совершенствования подходов к проведению лучевой терапии и разработки метода адаптивной сочетанной лучевой терапии. Результаты, полученные автором, имеют несомненный научный интерес и практическую значимость.

По актуальности, научной новизне и практической значимости работа отвечает требованиям ВАК Республики Беларусь, предъявляемым к диссертационным исследованиям на соискание ученых степеней кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

Ученая степень кандидата медицинских наук может быть присуждена Е.А. Суловой за:

1. Разработку нового метода адаптивной сочетанной лучевой терапии у пациенток, страдающих раком шейки матки ПА–IIIС1 стадий, отличительной особенностью которого является использовании на первом этапе лечения центрального блока из многолепесткового коллиматора после 44 Гр дистанционной лучевой терапии и за счет этого подведение в последующем

дополнительного сеанса брахитерапии, а также использование на втором этапе адаптивной брахитерапии путем объемного планирования с использованием топометрической магнитно-резонансной томографии.

2. Доказательство по результатам сравнительного анализа дозиметрических показателей различных методик облучения у пациенток, страдающих раком шейки матки, лучших возможностей разработанного метода (индекс конформности – 0,91 против 0,89 ($p = 0,03$), D_{90} 86,5 Гр против 81,7 Гр, ($p < 0,0001$), снижение средней дозы на ректо-вагинальную точку с 67,7 Гр до 65,9 Гр ($p = 0,038$)), что позволило улучшить результаты лечения.

3. Клиническое доказательство высокой эффективности разработанного метода, наибольшая эффективность которого по сравнению со стандартным получена у пациенток с опухолями больших размеров. Так, при опухолях 4,1–6,0 см полная регрессия в первичном очаге достигнута в 1,9 ($p < 0,001$) и при $> 6,0$ см – в 4,1 раза чаще ($p < 0,001$), чем при лечении стандартным методом. Увеличены показатели 4-летней выживаемости пациенток с опухолями $> 4,0$ см и $> 6,0$ см: общей выживаемости – на 18,1% ($p = 0,018$) и 22,8% ($p = 0,034$), скорректированной выживаемости – на 19,8% ($p = 0,011$) и 27,3% ($p = 0,021$), бессобытийной выживаемости – на 32,5% ($p < 0,001$) и 34,5% ($p < 0,001$) соответственно.

4. Доказательство по данным мультивариантного анализа взаимосвязи непосредственных результатов лечения с методом лечения (разработанный против стандартного ($p < 0,001$)) и размером опухоли ($p < 0,001$), а при использовании разработанного метода – отсутствие взаимосвязи с размером опухоли, а связь с критерием Т по системе TNM ($p < 0,001$).

Профессор кафедры онкологии

УО «Гомельский государственный
медицинский университет»

доктор медицинских наук, профессор

В.Н. Беляковский

Подпись(и)

удостоверяю

Инспектор по кадрам

06.02.2025

В.Н. Беляковский
М.Т. Лукашевич