

ОТЗЫВ

официального оппонента
на диссертацию *Сусловой Елены Алексеевны*
«Адаптивная сочетанная лучевая терапия рака шейки матки
IIA–IIIC1 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

Цель диссертационной работы Сусловой Елены Алексеевны «Адаптивная сочетанная лучевая терапия рака шейки матки IIA–IIIC1 стадий» — повысить эффективность лечения пациенток, страдающих раком шейки матки IIA–IIIC1 стадий, путем совершенствования подходов к планированию и проведению лучевой терапии. По цели, предмету исследования, совокупности решаемых задач и представленным результатам диссертация соответствует специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия и отрасли науки — медицинские.

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ДИССЕРТАЦИИ

Тема диссертации Сусловой Елены Алексеевны «Адаптивная сочетанная лучевая терапия рака шейки матки IIA–IIIC1 стадий» посвящена актуальной проблеме в клинической онкологии и лучевой терапии. Рак шейки матки является четвертым по распространенности женским раком в мире и приводит к более чем 300 000 смертей в год во всем мире. Возбудителем рака шейки матки является персистирующая инфекция подтипами вируса папилломы человека высокого онкогенных штаммов. Несмотря на проводимую в Республике Беларусь программу скрининга рака шейки матки, первичную профилактику рака шейки матки — вакцинацию от вируса папилломы человека, количество случаев рака этой локализации, установленного в Республике Беларусь в 2021 году в I–II стадиях всего 57,7%, в то время как процент заболевания, выявленного в III–IV стадиях, остается высоким — 42,3% [Океанов А.Е. и др., 2023]. Смертность от рака шейки матки в 2021 году составила 5,7 на 100 000 населения, 9-ое место среди показателей смертности от злокачественных новообразований у женщин.

При местнораспространенном раке шейки матки опухоль выходит за пределы органа, распространяясь на прилежащую клетчатку и влагалище, зачастую с метастатическим поражением лимфатических узлов таза и

парааортальной области, что обуславливает сложность для используемых методов противоопухолевой терапии. Основным при лечении пациенток, страдающих раком шейки матки IB2–IVA стадий, и единственно возможным при III–IV стадиях заболевания является одновременная химиолучевая терапия с использованием сочетанной лучевой терапии и цисплатина.

На современном этапе актуально проведение исследований по разработке новых высокоэффективных методов лучевой терапии с использованием высокотехнологичного оборудования, которые позволяют провести эскалацию дозы облучения для преодоления уровня безрецидивного лечения без увеличения частоты и тяжести лучевых осложнений. Все вышесказанное обуславливает актуальность темы диссертационного исследования.

Соискателем проведен тщательный анализ состояния проблемы лечения рака шейки матки, обозначены нерешенные вопросы и намечены задачи по их разрешению.

На высокую актуальность проведенного исследования указывает и то, что диссертационная работа выполнена в рамках темы «Разработать и внедрить метод региональной терморадиклотерапии пациенток, страдающих раком шейки матки IB, III стадий» Государственной научно-технической программы «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», подпрограммы «Злокачественные опухоли» и соответствует пункту 2 приоритетных направлений 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».

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

В результате выполнения диссертационного исследования соискателем получен ряд новых научных результатов:

– Новым является разработанный метод адаптивной сочетанной лучевой терапии рака шейки матки IIA–IIIC1 стадий (инструкция по применению № 077-0622, утверждена Министерством здравоохранения РБ 24.11.2022 г.), отличительной особенностью которого является применение центрального блока при дистанционной лучевой терапии (рационализаторское предложение № 294 от 27.03.2020 г.) и адаптивной внутриместной брахитерапии (рационализаторское предложение № 293 от 27.03.2020 г.).

– Получены преимущества разработанного метода адаптивной сочетанной лучевой терапии перед стандартным по дозиметрическим параметрам, в результате чего он позволяет увеличить дозу в мишени облучения на 4,8 Гр ($p < 0,0001$) и при этом снизить среднюю дозу, приходящуюся на ректо-вагинальную точку на 1,8 Гр ($p = 0,038$), обеспечивая высокий уровень конформности распределения дозы облучения в мишени (индекс конформности – $0,91 \pm 0,05$).

– Установлено, что разработанный метод адаптивной сочетанной лучевой терапии у пациенток с раком шейки матки IIА–IIС1 стадий позволил достичь статистически значимого улучшения полного непосредственного объективного эффекта в первичном очаге — у 88,4% пациенток, что в 1,6 раза больше, чем при лечении стандартным методом (53,6%) ($p < 0,001$), при этом уменьшить количество поздних лучевых осложнений 3–4 степени с 27,3% до 0% ($p = 0,004$) и повысить 4-летнюю бессобытийную выживаемость с 48,2% до 69,0% ($p < 0,001$).

– Доказаны преимущества разработанного метода адаптивной сочетанной лучевой терапии рака шейки матки при опухолях $> 4,0$ см и, особенно, $> 6,0$ см. 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. Увеличен показатель 4-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 $> 4,0$ см; для пациенток с размерами опухоли $> 6,0$ см: общей — на 22,8% ($p = 0,034$), скорректированной — на 27,3% ($p = 0,021$), бессобытийной — на 34,5% ($p < 0,001$).

– Установлена по данным моновариантного регрессионного логистического анализа зависимость непосредственных результатов лучевой терапии пациенток с раком шейки матки IIА–IIС1 стадий от метода лечения, размера опухоли, степени местной распространенности опухоли, наличия метастазов в регионарных лимфоузлах, формы, варианта опухоли и определены значения параметра отношения шансов. На основании мультивариантного анализа показана взаимосвязь с непосредственными результатами лечения метода лечения (разработанный против стандартного ($p < 0,001$)) и размера опухоли ($p < 0,001$)). В мультивариантном анализе, проведенном отдельно для двух исследуемых групп, статистически значимое влияние на степень регрессии опухоли имели по одному из изучаемых показателей: для контрольной группы — размер опухоли в наибольшем измерении, для основной — степень местной распространенности опухоли Т.

На защиту вынесено 4 положения, которые обобщают результаты, полученные в диссертации, и обладают высокой новизной и большой научно-практической значимостью.

ОБОСНОВАННОСТЬ И ДОСТОВЕРНОСТЬ ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ, СФОРМУЛИРОВАННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ

Диссертационная работа Сусловой Е.А. основана на достаточном по объему клиническом материале, включающем в себя результаты лечения 224 пациенток, страдающих раком шейки матки.

Сбор, систематизация и анализ полученной информации соответствуют современным требованиям, предъявляемым к подобного рода исследованиям. Математическая обработка данных осуществлялась с использованием современных методов статистического анализа с помощью современных программных пакетов SPSS v.23 и STATISTICA 10.0.

Анализ представленного материала позволяет считать полученные результаты достоверными, а сделанные на их основе выводы и практические рекомендации аргументированными и обоснованными.

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

Научная значимость результатов диссертации заключается в получении новых знаний при разработке метода адаптивной сочетанной лучевой терапии рака шейки матки IIА–IIIС1 стадий. Задачей планирования сеансов лечения являлся расчет параметров облучения таким образом, чтобы к 90% клинического объема облучения удалось подвести эквивалентную дозу (D_{90}) не ниже 85 Гр с учетом двух этапов лечения — дистанционной и контактной лучевой терапии, что в свою очередь повышает вероятность безрецидивного лечения основного очага [Dimopoulos J.C. et al., 2009]. Доказано, что разработанный метод дает возможность статистически значимо увеличить дозу в мишени облучения (D_{90} 86,5 Гр против 81,7 Гр), ($p < 0,0001$). При этом важным достоинством разработанного метода явилось то, что, наряду с повышением суммарной очаговой дозой в мишени и улучшением охвата опухоли 100%-ой изодозой облучения, дозы на критические органы даже несколько уменьшились: средняя доза на точку мочевого пузыря составила 67,9 Гр и 70,7 Гр при стандартной сочетанной лучевой терапии ($p = 0,385$), а среднее значение дозы, приходящейся на ректо-вагинальную точку, улучшилось статистически значимо – 65,9 Гр против 67,7 Гр ($p = 0,038$). Показано сравнением дозиметрических показателей, что при разработанном методе такое распределение дозовых нагрузок в опухоли и окружающих здоровых тканях обеспечивает высокий уровень конформности распределения дозы облучения в мишени, так индекс конформности составляет $0,91 \pm 0,05$. Так же выявлено влияние факторов, характеризующих опухоль, на

непосредственные результаты химиолучевой терапии рака шейки матки с использованием стандартной и адаптивной сочетанной лучевой терапии.

Практическая значимость результатов диссертации заключается в том, что применение разработанного метода адаптивной сочетанной терапии для использования у пациенток, страдающих раком шейки матки IIА–IIIС1 стадий, обеспечивает подведение к опухоли высоких доз лучевого воздействия для обеспечения безрецидивного лечения и не увеличивает число и тяжесть лучевых осложнений и, таким образом, улучшает результаты лечения. В ходе диссертационного исследования разработаны конкретные рекомендации по практическому использованию результатов.

Социально-экономическая значимость проведенного исследования связана с тем, что использование разработок, представленных в диссертации, улучшает отдаленные результаты лечения пациенток, страдающих раком шейки матки, и их качество жизни за счет снижения нежелательных побочных реакций. Все это уменьшит затраты на лечение, повысит выживаемость. Учитывая то, что рак шейки матки является одной из основных причин смерти от онкологических заболеваний женского населения в нашей республике, улучшение результатов лечения даст возможность уменьшить смертность прежде всего у лиц молодого и среднего возраста, среди которых в последнее десятилетие отмечается рост заболеваемости рака данной локализации и, таким образом, решить одну из социальных проблем.

По результатам исследования разработана и утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкция по применению «Метод адаптивной сочетанной лучевой терапии рака шейки матки», которая уже внедрена и используется в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Витебском, Гомельском областном клиническом онкологическом диспансере, Минском городском клиническом онкологическом центре, Могилевском, Брестском областном онкологическом диспансере. Имеется 6 актов о внедрении.

ОПУБЛИКОВАННОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИИ В НАУЧНОЙ ПЕЧАТИ

По теме диссертации опубликовано 20 научных работ (8 статей в журналах, 10 тезисов докладов и материалов научных конференций, 1 инструкция по применению). Получено 2 удостоверения на рационализаторские предложения, 1 патент на полезную модель. 7 публикаций по теме диссертации соответствуют пункту 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, общий объем которых составляет 3,4 авторских листа. Таким образом материалы

диссертации широко представлены в научных изданиях и обсуждены на съездах и конференциях. Требования по публикациям выполнены.

СООТВЕТСТВИЕ ОФОРМЛЕНИЯ ДИССЕРТАЦИИ ТРЕБОВАНИЯМ ВАК

Диссертация оформлена в соответствии с Инструкцией о порядке оформления диссертации, диссертации в виде научного доклада, автореферата диссертации и публикаций по теме диссертации, утвержденной Постановлением Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 28.02.2014 № 3 (в редакции Постановления Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 22.08.2022 № 5).

Текст диссертации представлен на 105 страницах до библиографического списка. Диссертация написана по стандартному плану и состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, 5 глав собственных исследований, заключения, библиографического списка, который содержит список использованных источников (126 ссылок) и список публикаций соискателя (20 работ), и 4 приложений.

Данные, приведенные в разделе «Общая характеристика работы», указывают на связь диссертации с крупными научными программами. Диссертация выполнена в рамках Государственной научно-технической программы «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», подпрограммы «Злокачественные опухоли». Цель и задачи сформулированы четко. Научная новизна и положения, выносимые на защиту, отличаются новизной и значимостью полученных результатов. Отмечен личный вклад соискателя в выполнение диссертационной работы, представлена опубликованность результатов диссертации (20 научных работ), апробация на республиканских и международных форумах, данные о внедрении в практическое здравоохранение.

В аналитическом обзоре литературы освещено современное состояние проблемы лечения пациентов, страдающих раком шейки матки. Представлены данные по эпидемиологии, возможностям лечения пациенток с использованием различных методов — хирургического, лучевого, химиотерапевтического. Основное внимание уделено возможностям лучевой терапии и влиянию суммарной дозы лучевого воздействия на результаты лечения. В выводах по 1 главе сформулированы нерешенные задачи, которые и легли в основу исследования. Актуальность выбранной темы несомненна.

В главе «Материал и методы исследования» представлены данные о количестве пациентов, включенных в исследование (224 пациенток, страдающих раком шейки матки), распределении их по группам. Общий

дизайн исследования дает представление о проведенной работе. Представлены методы исследования, оцениваемые показатели, методы статистического анализа.

Глава 3 «Метод адаптивной сочетанной лучевой терапии рака шейки матки IIА – IIIС1 стадий» состоит из двух разделов.

В разделе 3.1 «Разработка метода адаптивной сочетанной лучевой терапии рака шейки матки IIА–IIIС1 стадий» представлено подробное описание разработки метода, отличительной особенностью которого явилось использование центрального блока при дистанционной лучевой терапии и адаптивной внутриместной брахитерапии, его предлучевой подготовки и непосредственной реализации на лучевых установках.

В разделе 3.2 «Сравнительный анализ дозиметрических показателей различных методов сочетанной лучевой терапии рака шейки матки IIА–IIIС1 стадий» проведено сравнение дозиметрических показателей разработанного метода облучения со стандартными. Показаны преимущества разработанного метода адаптивной сочетанной лучевой терапии рака шейки матки практически по всем характеристикам. Наиболее значимые результаты получены по обеспечению высокого уровня конформности, эскалации дозы в мишени облучения, снижению средней дозы, приходящейся на ректо-вагинальную точку.

В главе «Анализ результатов лечения пациенток, страдающих раком шейки матки IIА–IIIС1 стадий» оценены непосредственные результаты сочетанной лучевой терапии, доказаны преимущества разработанного метода, особенно при опухолях больших размеров; проведен всесторонний моновариантный логистический регрессионный анализ, а также мультивариантный анализ. Выявлены клиничко-биологические факторы, влияющие на эффективность лечения.

В главе «Анализ токсичности лечения. Ранние и поздние лучевые реакции (осложнения)» оценена переносимость разработанного метода адаптивной сочетанной лучевой терапии рака шейки матки IIА–IIIС1 стадий. Наибольшим достижением применения метода адаптивной сочетанной лучевой терапии явилось то, что удалось снизить тяжесть поздних лучевых осложнений 3-4 степени тяжести с 27,3% до 0% случаев.

В главе «Анализ отдаленных результатов лечения пациенток, страдающих раком шейки матки IIА–IIIС1 стадий» оценены отдаленные результаты адаптивной сочетанной лучевой терапии, показаны преимущества разработанного метода в уровнях общей, скорректированной и бессобытийной выживаемости. Наиболее значимые результаты достигнуты в уровне бессобытийной выживаемости (69,0% против 48,2% ($p < 0,001$)), а также по всем видам выживаемости у пациенток с опухолями больших размеров.

Заключение состоит из двух разделов: основные научные результаты диссертации и рекомендации по практическому использованию результатов. Данные, приведенные в заключении, логично вытекают из представленного материала, обоснованы и отражают результаты проведенного исследования.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

Общая характеристика и Заключение в диссертации и автореферате воспроизведены дословно.

Замечаний по диссертационной работе нет.

СООТВЕТСТВИЕ НАУЧНОЙ КВАЛИФИКАЦИИ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ, НА КОТОРУЮ ОН ПРЕТЕНДУЕТ

Анализ диссертации свидетельствует о том, что соискатель Е.А. Суслова хорошо знает современные литературные данные по теме диссертационной работы, участвовала во всех этапах выполнения диссертационного исследования, методически правильно провела исследование, квалифицированно интерпретировала полученные результаты. Диссертация выполнена на высоком научно-методическом уровне с использованием современных методов статистического анализа.

Соискатель представляла результаты исследования на ведущих республиканских и международных съездах, конгрессах и конференциях, опубликовала в рецензируемых журналах.

Таким образом научная квалификация Е.А. Сусловой соответствует ученой степени кандидата медицинских наук, на которую она претендует.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Сусловой Елены Алексеевны «Адаптивная сочетанная лучевая терапия рака шейки матки IIА–IIIC1 стадий» является квалификационной, законченной научной работой, выполненной лично автором.

Диссертационная работа по своей актуальности, научной и практической значимости соответствует требованиям пунктов 20, 21 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий», утвержденного Указом Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 г. № 560, а Суслова Е.А. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия за новые научно обоснованные результаты в области лучевого лечения пациентов, страдающих раком шейки матки:

– разработку метода адаптивной сочетанной лучевой терапии рака шейки матки IIА–IIIC1 стадий, позволяющего 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 ($p=0,038$);

– доказательство эффективности применения метода адаптивной сочетанной лучевой терапии при лечении пациенток, страдающих раком шейки матки ПА–ПИС1 стадий, позволяющего 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 снизить частоту возникновения поздних лучевых осложнений в 1,4 раза, а количество тяжелых поздних лучевых осложнений 3–4 степени тяжести — на 27,3% по сравнению со стандартной сочетанной лучевой терапией ($p=0,004$). При этом показаны преимущества разработанного метода при опухолях больших размеров: при опухолях $>4,0$ см частота полного эффекта в первичном очаге повысилась на 49,7%, суммарного — на 48,6%; 4-летняя общая выживаемость у пациенток с опухолями $>4,0$ см повысилась на 18,1% ($p=0,018$), скорректированная — на 19,8% ($p=0,011$); с опухолями $>6,0$ см: общая — на 22,8% ($p=0,034$), скорректированная — на 27,3% ($p=0,021$);

– выявление факторов, влияющих на результаты лечения: увеличение вероятности неполного непосредственного объективного эффекта при лучевой терапии 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 ($p<0,001$). Влияние разработанного метода на результаты лечения доказано и по данным мультивариантного анализа ($p<0,001$).

Начальник образовательного центра
Республиканского научно-практического центра
онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова
доктор мед. наук, профессор



Косенко И.А