

ОТЗЫВ

официального оппонента д.м.н., заведующей отделом лучевой диагностики
Московского научно-исследовательского онкологического института имени
П.А. Герцена – филиала федерального государственного бюджетного
учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр
радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Рубцовой Натальи Алефтиновны

на диссертацию Жук Елены Георгиевны «Комплексная лучевая диагностика
распространенности опухолевого процесса при злокачественных
новообразованиях тела и шейки матки», представленную на соискание ученой
степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.13 - лучевая
диагностика, лучевая терапия.

Соответствие диссертации специальностям и отрасли науки, по которым она представлена к защите

Диссертация Жук Елены Георгиевны «Комплексная лучевая диагностика
распространенности опухолевого процесса при злокачественных
новообразованиях тела и шейки матки», представленная на соискание ученой
степени доктора медицинских наук, соответствуют шифру специальности
14.01.13 - лучевая диагностика, лучевая терапия и отрасли «Медицинские
науки».

Актуальность темы диссертации

Выбор в качестве объекта исследования пациентов со злокачественными
новообразованиями (ЗНО) тела и шейки матки обусловлен высокой
распространенностью онкогинекологической патологии в женской популяции.
Частота встречаемости ЗНО матки в группе пациенток трудоспособного
возраста, обуславливает потребность практического здравоохранения в
разработке оптимальных алгоритмов обследования с использованием
современных диагностических возможностей внедренных методов лучевой
визуализации. Существующие алгоритмы не учитывали возможности высокой
тканевой контрастности МРТ в оценке патофизиологических изменений,
которые происходят в пораженных метастазами лимфатических узлах (ЛУ).
Статус ЛУ при определении распространенности процесса является важнейшим
прогностическим фактором, влияет на пятилетнюю выживаемость и во многом
определяет тактику лечения. Существующие алгоритмы при выборе методов
визуализации основываются на представлении о сопоставимых возможностях

методов КТ и МРТ при оценке ЛУ (согласно стандартному критерию - размер по короткой оси больше 1 см), а также не учитывают вероятность метастатического поражения ЛУ в зависимости от степени местной распространённости, гистологического строения опухоли и степени ее дифференцировки.

На основе вышеизложенного, запланированная цель и задачи диссертационного исследования Е. Г. Жук «Комплексная лучевая диагностика распространенности опухолевого процесса при злокачественных новообразованиях тела и шейки матки» чрезвычайно актуальны, а их научная и практическая реализация представляет значительный научный и практический интерес.

Степень новизны результатов диссертации и научных положений, выносимых на защиту

При анализе полученных соискателем результатов, а также положений, выносимых на защиту, следует подчеркнуть высокую степень их научной новизны, так как впервые:

разработан способ оценки метастатического поражения лимфатических узлов при злокачественном поражении тела и шейки матки по данным МРТ, включающий цифровые критерии, позволяющие объективизировать диагностический процесс;

разработаны новые признаки метастатического поражения лимфатических узлов по данным МРТ у пациентов со злокачественными новообразованиями тела и шейки матки, статистически значимые для выявления метастазов в ЛУ;

разработана математическая модель прогнозирования метастазов в лимфатических узлах у пациентов со злокачественными новообразованиями шейки матки с учетом прогностических МРТ-признаков, позволяющая определить риск наличия метастазов в лимфоузлах;

разработан способ комплексной лучевой диагностики для оценки распространенности процесса при злокачественных поражениях тела матки, включающий методы УЗИ, КТ и МРТ с учетом разработанных МРТ-признаков метастатического поражения ЛУ, а также наличия риска метастазов в ЛУ в зависимости от гистологического строения опухоли, степени ее дифференцировки и глубины инвазии миометрия.

разработан способ, включающий трехмерное трансвагинальное УЗИ с построением мультипланарной реконструкции опухоли матки, для оценки

глубины инвазии образования в стенку прямой кишки при слабо наполненном мочевом пузыре и заполненной жидкой диагностической средой прямой кишке;

разработан способ ультразвуковой оценки глубины инвазии рецидива рака матки в стенку мочевого пузыря, включающий сканирование зоны инвазии рецидива рака матки в стенку мочевого пузыря (при его умеренном наполнении) в режиме многоплановой реконструкции с применением доплеровского и энергетического картирования;

сопоставлены диагностические возможности МРТ на основе разработанной математической модели и ПЭТ/КТ в выявлении метастазов в лимфоузлах у пациентов со злокачественными поражениями шейки матки;

разработан метод комплексной лучевой диагностики злокачественных новообразований шейки матки с учетом диагностической информативности УЗИ, КТ и МРТ, заключающийся в дифференцированном применении методов визуализации в зависимости от вероятности метастатического поражения ЛУ таза и наличия отдаленных метастазов.

Представленные в диссертационной работе положения, выносимые на защиту, отражены в 8 пунктах, являются обоснованными и доказанными.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационное исследование Жук Елены Георгиевны выполнено на достаточном количестве клинических наблюдений. Проведен анализ данных 567 пациентов, которым в Государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» в 2010–2020 гг. были в зависимости от поставленных задач выполнены различные диагностические исследования (УЗИ, КТ, МРТ и ПЭТ).

Проведенные исследования соответствуют заявленной цели, поставленным задачам, объекту и методам диссертационной работы.

Достоверность полученных результатов подтверждена современной статистической обработкой материала с использованием критериев доказательной медицины.

Положения диссертации, выносимые на защиту, соответствуют поставленной цели и задачам исследования. Выводы и рекомендации по их практическому использованию основаны на полученных результатах выполненного исследования, достоверны, научно обоснованы и полностью отражены в материалах, опубликованных соискателем.

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию

Научная значимость диссертации Жук Е. Г. заключается в разработке и решении важной научной проблемы, а именно: в повышении эффективности оценки распространенности опухолевого процесса у пациентов со злокачественными новообразованиями тела и шейки матки путем применения разработанных алгоритмов комплексного использования современных методов лучевой визуализации на основе новых МРТ-критериев метастатического поражения ЛУ.

Диссертационная работа выполнена в рамках научных тем: «Разработать и внедрить новые методы комплексной лучевой диагностики злокачественных опухолей внутренних репродуктивных органов» подпрограммы «Онкология» Государственной научно-технической программы «Лечебные и диагностические технологии», номер госрегистрации 20101035 от 21.05.2010, 2010–2014 гг.; «Изучение противоопухолевой активности низкомолекулярных гепаринов: локальное действие на опухолевый рост, ангиогенез и метастазирование у пациенток с раком шейки матки» подпрограммы «Фундаментальная и прикладная медицина» Государственной программы научных исследований «Фундаментальная и прикладная медицина и фармация», номер госрегистрации 20111668 от 23.06.2011, 2011–2013 гг.

По результатам исследования разработаны и утверждены Министерством здравоохранения Республики Беларусь 3 инструкции по применению: «Метод комплексной лучевой диагностики распространенности рака шейки матки» (регистрационный № 079-0714 от 17.10.2014); «Метод комплексной лучевой диагностики распространенности рака тела матки» (регистрационный № 090-0914 от 17.10.2014); «Метод органосохраняющего лечения рака шейки матки с использованием неоадьювантной химиотерапии» (регистрационный № 076-1116 от 25.11.2016). Запатентованы 4 новых способа: «Способ ультразвуковой оценки глубины инвазии рецидива рака матки в стенку мочевого пузыря» (патент № 18531 от 30.08.2014); «Способ ультразвуковой оценки глубины инвазии опухоли матки в стенку прямой кишки» (патент № 18225 от 30.08.2014); «Способ комплексной лучевой диагностики для оценки распространенности злокачественного новообразования тела матки» (патент № 21307 от 30.08.2017); «Способ магнитно-резонансной диагностики метастатического поражения

лимфатических узлов при раке матки» (патент № 21722 от 30.04.2018), а также разработаны 3 рационализаторских предложения.

Практическая значимость диссертации заключается в возможности использования полученных результатов в широкой клинической практике: в работе врачей лучевой диагностики, ультразвуковой диагностики, онкологов, радиологов.

Результаты данной диссертационной работы внедрены:

в практическое здравоохранение: ГУ «Республиканский научно - практический центр онкологии и медицинской радиологии им Н.Н. Александрова», ГУ «Витебский областной диагностический центр», ГУ «Минский городской клинический онкологический диспансер, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»;

в учебный процесс кафедр лучевой диагностики и кафедры онкологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии с курсом ФПК и П УО ГоГМУ, что подтверждено 11 актами внедрения.

Экономическая значимость представленного научного исследования определяется тем, что доказана клиническая и диагностическая эффективность разработанных алгоритмов лучевой визуализации злокачественных новообразований тела и шейки матки, включающих дифференцированное использование различных методов лучевой диагностики в зависимости от конкретной клинической ситуации, что позволяет уменьшить число необоснованных и дублирующих друг друга исследований, снизить лучевую нагрузку на пациентов, снизить нагрузку на аппаратуру.

Социальная значимость диссертационной работы заключается в возможности за счет улучшения диагностической эффективности применения алгоритмов сократить время обследования, снизить лучевую нагрузку пациентов и определить оптимальный объем оказания медицинской помощи.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

Основные материалы диссертации изложены в 68 научных работах, в том числе в 17 статьях (11,8 авторских листов), соответствующих п. 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоения ученых званий, из них статей в иностранных журналах – 2; статей в журналах Республики Беларусь – 15; в материалах конференций, съездов, конгрессов – 38, из них 18 за рубежом; в

тезисах докладов – 6, из них 4 за рубежом. Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждены и опубликованы 3 инструкции по применению. Получены и опубликованы 4 патента на изобретения.

Анализ представленных публикаций соискателя позволяет сделать заключение о том, что требования ВАК Республики Беларусь к опубликованию результатов диссертационного исследования на соискание ученой степени доктора медицинских наук Жук Е. Г. выполнены в полном объеме.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Диссертационная работа имеет традиционное построение и состоит из титульного листа, оглавления, перечня сокращений и условных обозначений, введения, общей характеристики работы, обзора литературы, материалов и методов исследования, шести глав результатов собственных исследований, заключения, включающего основные научные результаты и рекомендации по практическому использованию результатов.

Работа иллюстрирована 41 таблицей, 53 рисунками. Список использованных источников состоит из 219 наименований, в том числе 34 русскоязычных, 185 иностранных и списка публикаций соискателя (68 научных работ); приложения составляют 21 страницу.

Аннотация в полной мере соответствует материалу, представленному в диссертационной работе, отражает ее основные положения, краткое содержание, заключение с основными научными результатами диссертации и практическими рекомендациями.

По совокупности изложенного, имеется полное основание сделать вывод, что представленная диссертация оформлена в соответствии с требованиями «Инструкции о порядке оформления диссертации, диссертации в виде научного доклада, аннотации диссертации и публикаций по теме диссертации», утвержденной постановлением Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь 28.02.2014 № 3 (в редакции постановления Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 22.08.2022 № 5).

Замечания по диссертации

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации и аннотации нет. Отдельные пунктуационные и стилистические погрешности не оказывают влияния на научно-практическую значимость проведенного исследования и не снижают общей положительной оценки работы.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

На основании детального анализа диссертационной работы, автореферата, публикаций соискателя считаю возможным и обоснованным сделать заключение, что представленная диссертация выполнена на высоком научно-методическом уровне с использованием современных, соответствующих поставленной цели и заявленным задачам методов исследования и статистической обработкой полученных данных. Соискателем на качественном и квалифицированном уровне, а также в доказательно аргументированном порядке разрешена проблема повышения эффективности оценки распространённости злокачественных новообразований тела и шейки матки за счет дифференцированного применения различных методов лучевой диагностики в зависимости от вероятности метастатического поражения ЛУ и наличия отдаленных метастазов.

Результаты диссертационной работы доложены на 15-ти научных форумах дальнего зарубежья, СНГ и Республики Беларусь.

Представленные результаты исследования, выводы и рекомендации по практическому использованию, патенты на изобретение, инструкции по применению, количество и качество публикаций, широкое внедрение результатов в практическое здравоохранение и в учебный процесс подтверждают, что научная квалификация Жук Елены Георгиевны соответствует ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании анализа материалов диссертации, автореферата и публикаций соискателя считаю возможным сделать заключение, что диссертационная работа Жук Елены Георгиевны выполнена на высоком научно-методическом уровне с использованием современных, соответствующих поставленной цели и заявленным задачам методов исследования и статистической обработкой полученных данных, является законченным самостоятельным исследованием, разрешающим важную прикладную проблему повышения эффективности лучевой диагностики злокачественных новообразований тела и шейки матки путем применения разработанных алгоритмов комплексного использования современных методов лучевой визуализации с учетом новых МРТ- признаков метастатического поражения ЛУ.

По полученным результатам, их научной и практической значимости диссертационная работа Жук Елены Георгиевны «Комплексная лучевая диагностика распространенности опухолевого процесса при злокачественных новообразованиях тела и шейки матки» является законченным научным трудом и соответствует требованиям пунктов 20-21 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий (Указ Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 г. № 560 в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 02.06.2022 г. № 190), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук.

Автору диссертации «Комплексная лучевая диагностика распространенности опухолевого процесса при злокачественных новообразованиях тела и шейки матки» Жук Елене Георгиевне ученая степень д.м.н. может быть присуждена:

1. за разработку новых признаков метастатического поражения ЛУ при злокачественных новообразованиях тела и шейки матки по данным МРТ, отражающих патофизиологические процессы, происходящие в пораженных метастазами лимфоузлах, обладающих высокой прогностической значимостью ($p < 0,001$);

2. за разработку математической модели прогнозирования метастатического поражения лимфатических узлов на основе новых МРТ-признаков, обладающей при валидации на экзаменационной группе высоким индексом конкордации (0,743);

3. за доказательство значительных диагностических возможностей разработанной математической модели по данным МРТ в оценке статуса лимфатических узлов при злокачественных поражениях шейки матки, позволяющих получить показатели точности, статистически значимо превышающие таковые при использовании критерия размер ЛУ ≥ 1 см ($p < 0,001$) и сопоставимые с показателями точности ПЭТ/КТ ($p = 0,124$);

4. за научное обоснование целесообразности применения разработанной математической модели метастатического поражения ЛУ по данным МРТ, позволяющей уменьшить количество ложноотрицательных результатов при оценке статуса ЛУ по сравнению с исследованием на основе стандартного критерия и более точно определить прогноз заболевания;

5. за разработку и внедрение в практическое здравоохранение и учебный процесс алгоритмов комплексной лучевой диагностики злокачественных

новообразований тела и шейки матки, учитывающих сравнительный анализ возможностей методов визуализации в оценке местной распространённости опухоли, лимфогенного метастазирования и отдаленных метастазов и включающих дифференцированное использование методов в зависимости от вероятности метастатического поражения лимфатических узлов.

Официальный оппонент:

Заведующая отделом лучевой диагностики

МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал

ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

доктор медицинских наук

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: mnioi@mail.ru. Официальный сайт: <http://www.mnioi.ru>