

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заместителя директора по педиатрии государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» Улезко Елены Альбертовны на диссертационную работу 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 специальности и отрасли науки

Диссертационная работа Жук Елены Георгиевны «Комплексная лучевая диагностика распространенности опухолевого процесса при злокачественных новообразованиях тела и шейки матки», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия, посвящена решению важной научной проблемы, направленной на повышение эффективности оценки распространенности злокачественных новообразований тела и шейки матки путем разработки и внедрения в практику оптимальных алгоритмов комплексного использования современных методов лучевой визуализации с учетом их диагностических возможностей, а также на определение критериев, позволяющих прогнозировать наличие метастазов в лимфатических узлах.

При выполнении диссертационного исследования соискателем разработаны и внедрены новые методы диагностики, характеризующиеся более высокими показателями диагностической информативности, что свидетельствует о личном вкладе автора в науку.

Содержание диссертационной работы, сформулированные цель и задачи исследования, полученные автором результаты и сделанные выводы соответствуют отрасли медицинские науки и специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

Актуальность темы диссертации

В структуре всей онкогинекологической патологии злокачественные поражения тела и шейки матки занимают лидирующее положение, оставаясь серьезной медицинской и социальной проблемой, о чем свидетельствуют

данные Белорусского канцер-регистра: в 2020 году их доля в структуре онкологических заболеваний женщин составила 15,5%, а в структуре заболеваемости среди женщин трудоспособного возраста – 18,6%.

В последние годы отмечается смещение пика заболеваемости к более молодому возрасту, и возросла частота инвазивного рака шейки матки в возрастной группе женщин до 30 лет. Несмотря на то, что рак шейки матки по локализации доступен визуализации, данная нозология находится на 2-м месте среди причин женской смертности от злокачественных новообразований половых органов. За последнее десятилетие в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями отмечен подъем на 36,7% патологии тела матки.

Эти факты требуют повышения эффективности выявления данной патологии за счет внедрения новых диагностических технологий.

Прогноз заболевания зависит от степени его распространенности, в частности состояние лимфатических узлов является важным прогностическим фактором, который оказывает влияние на пятилетнюю выживаемость, и во многом определяет лечебную тактику.

Применение новых методов визуализации, новых критериев оценки может предоставить маркеры, потенциально полезные как для оценки опухоли, так и для оценки лимфогенного распространения и отдаленных метастазов.

В настоящее время существует потребность в разработке оптимальных алгоритмов обследования с учетом возможностей современных методов лучевой визуализации с целью оценки распространённости опухоли для разработки целенаправленного оказания медицинской помощи.

Таким образом, тема диссертационной работы Е.Г. Жук актуальна и с позиции лучевой диагностики, и с позиции клинической медицины. Полученные результаты исследования повысят качество диагностики и оказания медицинской помощи и, следовательно, выживаемость пациенток при злокачественных новообразованиях тела и шейки матки.

Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, выносимых на защиту

Степень научной новизны результатов и положений, выносимых на защиту, высокая.

Впервые установлено значительное превосходство метода МРТ с разработанными автором диагностическими критериями в выявлении

лимфатических узлов, пораженных метастазами, по сравнению с методами УЗИ и КТ.

Неоспоримой научной новизной отличаются данные, полученные при использовании цифровых коэффициентов для описания конфигурации лимфатических узлов, их архитектоники (наличия или отсутствия жировых ворот), наличие локусов метастазов в лимфатических узлах, обладающих интенсивностью сигнала, аналогичной интенсивности сигнала первичной опухоли.

Установлена эффективность разработанной математической модели для прогнозирования наличия метастазов в лимфатических узлах, значительно превышающая стандартный критерий (размер по короткой оси более 1 см).

Определен высокочувствительный способ применения возможностей трехмерного ультразвукового исследования с использованием ангиографического режима с построением мультипланарных реконструкций как для оценки инвазии опухолью стенки прямой кишки (при заполнении диагностической средой прямой кишки при слабо наполненном мочевом пузыре), так и для оценки послойной инвазии опухолью стенки мочевого пузыря при умеренном его наполнении.

Особый научный интерес представляют полученные соискателем новые данные о сопоставимых возможностях математической модели, учитывающей приоритетные статистически значимые признаки, с возможностями метода ПЭТ/КТ, в том числе для лимфатических узлов размером менее 1 см по короткой оси.

Впервые использование сравнительного анализа скорректированной выживаемости у пациенток со злокачественными новообразованиями шейки матки обоснованно доказывает целесообразность применения математической модели для уменьшения количества ложно отрицательных результатов при прогнозировании метастазов в лимфатические узлы по сравнению с применением стандартного критерия (размер более 1 см по короткой оси).

Использование расширения поля сканирования в коронарной плоскости для визуализации парааортальных лимфатических узлов при оценке распространённости злокачественных новообразований шейки матки, позволяет оценить статус тазовых и парааортальных лимфатических узлов в рамках одного исследования, при этом исключается метод КТ для этой цели, что является новым рациональным методологическим подходом.

Впервые разработаны диагностические алгоритмы, включающие стратификацию пациентов на группы в зависимости от вероятности

метастатического поражения лимфатических узлов, с учетом диагностических возможностей методов визуализации в оценке их состояния, что является своевременной, научно обоснованной реализацией рекомендаций Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO).

Таким образом, полученные соискателем Жук Е.Г. новые данные позволили аргументированно сформулировать научные положения, вынесенные на защиту.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Представленный в диссертационном исследовании дизайн научной работы, корректно сформированные группы исследования, использование современных диагностических методов, применение современных пакетов статистической обработки полученных данных не вызывают сомнений в объективности и достоверности полученных автором результатов и выводов, обоснованности предлагаемых к использованию в медицинской практике рекомендаций.

Объектом исследования послужили данные о 567 пациентах, которым в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» в 2010– 2020 гг. были выполнены методы исследования УЗИ, КТ, МРТ и ПЭТ/КТ для оценки распространенности заболевания и на этапах лечения по поводу злокачественных новообразований тела и шейки матки. Научные выводы и рекомендации диссертации основаны на результатах обследования пациентов, которым было проведено хирургическое, лучевое и комплексное лечение по поводу злокачественных поражений тела и шейки матки.

Выбранные автором методология и дизайн исследований, использование современных, корректных и воспроизводимых диагностических методик обеспечило репрезентативность полученных результатов. Степень диагностической точности разработанных методов определена с помощью современных способов медицинской статистики.

Учитывая вышеизложенное, можно констатировать, что результаты проведенного диссертационного исследования достоверны, полученные выводы и практические рекомендации обоснованы и обладают высокой степенью доказательности.

**Научная, практическая, экономическая и социальная значимость
результатов диссертационного исследования с указанием рекомендаций
по их использованию**

Представленные в диссертационном исследовании материалы показывают, что разработана новая научная концепция в лучевой диагностике, основанная на комплексном подходе применения наиболее информативных методов лучевой визуализации, который, с учетом разработанных новых диагностических критериев метастатического поражения лимфатических узлов, значительно повышает возможности диагностики.

Подтверждением научной значимости и новизны результатов исследования служат полученные автором 4 патента на изобретения: «Способ ультразвуковой оценки глубины инвазии опухоли матки в стенку прямой кишки» № 18225, опубликованный 30.06.2014; «Способ ультразвуковой оценки глубины инвазии рецидива рака матки в стенку мочевого пузыря» № 18531, опубликованный 30.08.2014; «Способ комплексной лучевой диагностики для оценки распространённости злокачественного новообразования тела матки» № 21307, опубликованный 30.08.2017; «Способ магнитно-резонансной диагностики метастатического поражения лимфатических узлов при раке тела матки» № 21722, опубликованный 30.04.2018.

Практическая значимость заключается в разработке ряда новых диагностических критериев и диагностических методов, которые могут применяться в практическом здравоохранении для оценки онкологических заболеваний женской репродуктивной системы различными методами лучевой визуализации. Разработаны, обоснованы и внедрены в практику учреждений здравоохранения 3 рационализаторских предложения: «Способ ультразвуковой оценки инвазии опухоли в стенку мочевого пузыря при раке матки и рецидивах» удостоверение № 109, утвержденное ГУ «РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова» 10.06.2010; «Способ оптимизации проведения магнитно-резонансного исследования органов брюшной полости и таза для повышения качества изображения» удостоверение № 240, утвержденное ГУ «РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова» 26.08.2015; «Способ магнитно-резонансной оценки состояния тазовых и забрюшинных лимфатических узлов при раке матки» удостоверение № 241, утвержденное ГУ «РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова» 26.08.2015.

Разработаны, обоснованы и внедрены в практическое здравоохранение новые методы лучевой диагностики определения распространённости

злокачественных новообразований шейки и тела матки. Полученные результаты отражены в инструкциях по применению: «Метод комплексной лучевой диагностики распространенности рака шейки матки» № 079-0714 от 17.10.2014 (5 актов внедрения); «Метод комплексной лучевой диагностики распространенности рака тела матки» № 090-0914 от 17.10.2014 (6 актов внедрения); «Метод органосохраняющего лечения рака шейки матки с использованием неоадьювантной химиотерапии» № 076-1116 от 25.11.2016.

Рациональное сочетание различных современных методов лучевой визуализации для оценки злокачественных новообразований тела и шейки матки определяет своевременную и точную диагностику, позволяет предотвратить случаи прогрессирования заболевания, что определяет снижение экономических затрат на оказание медицинской помощи пациентам в целом.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

По теме диссертационного исследования опубликованы 68 печатных работ, 17 статей в рецензируемых журналах, соответствующих п. 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь (11,8 авторских листов), из них в зарубежных журналах – 2 статьи; материалы конференций, съездов, конгрессов – 38, из них 18 за рубежом; тезисы докладов – 6, из них 4 за рубежом.

Без соавторов опубликованы 10 научных статей в рецензируемых журналах. Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждены 3 инструкции по применению. Получены 4 патента на изобретение, 3 свидетельства на рационализаторские предложения.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Диссертационная работа Е.Г. Жук «Комплексная лучевая диагностика распространенности опухолевого процесса при злокачественных новообразованиях тела и шейки матки» оформлена в полном соответствии с требованиями ВАК (пункты 19, 20 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в РБ»).

Диссертация изложена на 201 странице компьютерного текста и состоит из титульного листа, содержания, перечня сокращений и условных обозначений, введения, общей характеристики работы, обзора литературы, материалов и методов исследования, 6 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.

Каждая глава завершается краткими выводами, обобщающими изложенный материал.

В главе 1 изложены современные представления о методах лучевой диагностики злокачественных новообразований тела и шейки матки.

В главе «Материалы и методы исследования» дана четкая характеристика групп пациентов с вышеперечисленными заболеваниями, обозначен предмет исследования, критерии оценки результатов, подробно описаны методики проведения диагностических исследований (ультразвукового исследования, рентгеновской компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией), сопровождаемые наглядными иллюстрациями, описана методология обработки полученных результатов, приведены используемые методы статистической обработки.

В главах 3-8 подробно описываются этапы получения результатов исследования с графическими иллюстрациями показателей информативности, с фотографиями микропрепаратов, полученных в результате морфологического исследования изучаемых объектов, с клиническими примерами по разработанным способам диагностики согласно определенных для научной работы задач исследования, включающих: изучение признаков метастатического поражения лимфатических узлов при злокачественных образованиях шейки матки, разработку математической модели прогнозирования метастазов в лимфатических узлах по данным МРТ, сравнительную оценку возможностей МРТ и ПЭТ/КТ в определении метастазов в лимфатических узлах при раке шейки матки, изучение роли МРТ в прогнозировании отдаленных результатов лечения рака шейки матки, сравнение диагностической информативности ультразвукового метода, КТ, МРТ в оценке степени распространенности злокачественных новообразований шейки матки и тела матки и создание оптимальных алгоритмов методов комплексного применения. В конце каждой главы приводятся разделы: «обсуждение», включающий анализ полученных результатов в сопоставлении с имеющимися данными мировой практики, и выводы.

Заключение представлено в виде основных научных результатов и обоснованных рекомендаций по практическому использованию.

Рукопись автореферата соответствует содержанию диссертационной работы, отражает основные положения, выносимые на защиту и полученные результаты. Диссертация изложена грамотным литературным языком, в достаточном объеме иллюстрирована необходимыми рисунками и таблицами.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

Анализ работы, представленной Е.Г. Жук, свидетельствует о том, что соискатель является высококвалифицированным специалистом, всесторонне владеет данными современной мировой литературы по изучаемой проблеме, объективно и аргументированно проводит анализ полученных результатов и выполнил научную работу на высоком профессиональном уровне

Степень подготовленности соискателя позволила обосновать тему научного исследования, сформулировать задачи и положения, выносимые на защиту, выполнить обработку полученных данных, сформулировать выводы и практические рекомендации.

Содержание опубликованных работ не оставляет сомнений в выраженной компетенции соискателя и личном вкладе в науку.

Таким образом, научная квалификация Е.Г. Жук соответствует степени доктора медицинских наук, на которую она претендует, что подтверждается достаточным количеством научных публикаций по теме диссертации и докладов на научных форумах, внедрениями результатов работы в практическое здравоохранение и учебный процесс учреждений образования, использованием современных методов исследования и анализа материала, высоким качеством проведенной работы.

Соискателем самостоятельно подготовлены 10 научных статей в рецензируемых журналах, 8 тезисов докладов и публикаций в материалах конференций (личный вклад соискателя составляет 100%). Соискателем совместно с соавторами подготовлены 7 научных статей в рецензируемых журналах, 36 тезисов докладов и публикаций в материалах конференций (личный вклад соискателя составляет 95%), получены 4 патента на изобретение, 3 рационализаторских предложений, разработаны и утверждены в Министерстве здравоохранения Республики Беларусь 3 инструкции по применению (личный вклад соискателя составляет 90%).

Полученные новые научные данные внедрены соискателем в учебный процесс и использовался на кафедрах лучевой диагностики и кафедре онкологии ГУО «БелМАПО», кафедре лучевой диагностики, лучевой

терапии с курсом ФПК и П УО ГоГМУ, а также в практической работе учреждений здравоохранения Республики Беларусь (вклад 95%).

Замечаний в процессе изучения диссертационной работы не возникло.

В процессе ознакомления с диссертационной работой возник вопрос:

1. Должны ли присутствовать все МРТ-признаки метастазирования, выявленные в диссертационном исследовании, для определения статуса лимфатического узла как метастатически пораженного?
2. Одним из вариантов обследования пациентов с впервые выявленными злокачественными образованиями шейки матки являются УЗИ и КТ органов малого таза. Целесообразно ли применять эти методы, если доказали эффективность МРТ?
3. В каких случаях МРТ исследование следует дополнять ПЭТ/КТ методом для уточнения сомнительных результатов?

Заключение

Диссертация Жук Елены Георгиевны «Комплексная лучевая диагностика распространенности опухолевого процесса при злокачественных новообразованиях тела и шейки матки» является самостоятельно выполненной квалификационной научной работой, которая свидетельствует о существенном личном вкладе автора в науку, посвящена решению крупной научной проблемы, направленной на повышение эффективности лучевой диагностики в оценке распространённости злокачественных новообразований тела и шейки матки, включающих разработку оптимальных алгоритмов с учетом диагностической информативности методов визуализации, а также разработку новых критериев оценки лимфогенного метастазирования.

Диссертация полностью соответствует требованиям п.п.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 22.06.2022 г. № 190), предъявляемых к докторским диссертациям.

Ученая степень доктора медицинских наук по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия может быть присуждена Жук Е.Г. за:

– разработку и внедрение в образовательный процесс и практическое здравоохранение алгоритма выбора методов лучевой диагностики злокачественных новообразований тела матки в зависимости от групп риска наличия метастазов в лимфоузлах и отдаленных метастазов, учитывающих гистологическое строение опухоли, степень ее дифференцировки и глубину

инвазии миометрия, и статистически значимо повышающего чувствительность по сравнению со стандартным подходом ($p < 0,001$).

– разработку и внедрение в образовательный процесс и практическое здравоохранение алгоритма комплексной лучевой диагностики злокачественных новообразований шейки матки, предусматривающего выполнение МРТ области таза с расширением поля сканирования в коронарной плоскости как основного метода диагностики для всех пациентов, статистически значимо повышающего точность исследования с 83% до 98% ($p < 0,001$) по сравнению с ранее используемым алгоритмом;

– установление ведущих качественных и количественных статистически значимых факторов в оценке статуса лимфатических узлов, и определение оптимальных значений для количественных критериев ($p < 0,001$);

– разработку формулы для расчета вероятности метастатического поражения лимфатических узлов при злокачественных новообразованиях шейки матки, обладающей высокой прогностической ценностью (индекс конкордации на экзаменационной группе составил 0,743 ($p < 0,001$));

– определение на основании технологий трехмерного ультразвукового исследования, включающего трансвагинальное сканирование стенки прямой кишки в режиме цветового доплеровского и энергетического картирования и построения мультипланарной реконструкции опухоли, глубины инвазии опухоли матки в стенку прямой кишки, при слабо наполненном мочевом пузыре и заполненной жидкой диагностической средой прямой кишке;

– оценку глубины инвазии рецидива рака матки в стенку мочевого пузыря путем построения мультипланарной реконструкции опухоли при выполнении трехмерного УЗИ в ангиографическом режиме при умеренно наполненном мочевом пузыре;

– доказательство преимуществ математической модели по данным МРТ при прогнозировании наличия метастазов в лимфатических узлах по сравнению с общепринятым критерием (размер лимфатического узла ≥ 1 см), что сопоставимо с диагностическими возможностями ПЭТ/КТ ($p > 0,05$).

Официальный оппонент

заместитель директора по педиатрии

ГУ РНПЦ «Мать и дитя»

доктор медицинских наук,

профессор

Портиса Улезко Е.А.
учредитель
инициативы по созданию
Министерства здравоохранения
17.06.2024



Е.А. Улезко