

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию **Шкарбуна Кирилла Дмитриевича** на тему **«Ультразвуковая диагностика в стадировании рака яичников, контроле и прогнозировании эффективности неoadъювантной химиотерапии»**, представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.12 – онкология; 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

Актуальность избранной темы

Работа посвящена проблеме диагностики и контроля лечения рака яичников. Рак яичников, занимающий по частоте седьмое место среди злокачественных опухолей у женщин и первое место в структуре смертности от онкогинекологических заболеваний, является тяжелой, трудно поддающейся лечению патологией. Немаловажным является и тот факт, что эти заболевания часто поражают пациенток в работоспособном возрасте, приводя к стойкой потере трудоспособности и к инвалидизации.

Выявлению рака яичников, в т.ч. в ходе скрининговых программ, в настоящее время посвящены многочисленные исследования. Однако до настоящего времени остается нерешенной проблема стадирования рака, оценки его распространенности и вовлечения в патологический процесс других органов и тканей. Немалая часть исследователей и клиницистов до сих пор отдает предпочтение интраоперационному стадированию, которое является высокотравматичным и недостаточно эффективным. Развитие технологий лучевой визуализации открывает перспективы для повышения точности неинвазивного стадирования рака яичников, однако этот вопрос остается недостаточно изученным.

Несмотря на широкую распространенность рака яичников, результаты его лечения являются недостаточно удовлетворительными, причем тенденции к улучшению этих показателей в последние годы не наблюдается. Неoadъювантная химиотерапия широко используется в лечении рака яичников, однако до настоящего времени не разработаны убедительные критерии оценки ее эффективности. Все посвященные этой тематике исследования охватывают период после ее выполнения. В то же время

динамическая оценка реакции опухоли на неoadъювантную терапию непосредственно в процессе ее выполнения позволяет на ранних этапах выявить химиорезистентность опухоли, что предоставляет возможность своевременной коррекции схем лечения.

До настоящего времени основным объективным критерием эффективности химиотерапии являлась динамика размеров опухоли. Однако возможности современных ультразвуковых сканеров, прежде всего, доплерографическая оценка васкуляризации и гемодинамики, позволяют находить новые информативные критерии результативности проводимого лечения, которые требуют клинического обоснования. Кроме того, клиницисты опираются на лабораторные исследования, в частности, определение онкомаркеров Ca-125 и HE 4, корреляция которых со структурными изменениями опухолей по данным УЗИ до настоящего времени практически не изучена.

Таким образом, проблема стадирования рака яичников, оценки показаний к неoadъювантной химиотерапии, прогнозирования ее эффективности и контроля результатов лечения остается открытой сохраняет медицинскую и социальную значимость, что и обусловило актуальность выбранной автором темы исследования.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Работа выполнена на базе ведущих медицинских учреждений Донецкой Народной Республики – Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, Донецкого клинического территориального медицинского объединения, Республиканского онкологического центра имени профессора Г.В. Бондаря, имеющих достаточную базу для выполнения работ самой высокой степени сложности по лучевой диагностике и онкологии.

Работа изложена на 187 страницах и состоит из введения, обзора литературы, 4 разделов собственных исследований, анализа и обобщения результатов исследований, выводов, практических рекомендаций. Для достижения цели и решения задач автор проанализировал результаты обследования и лечения 103 женщин, что вполне достаточно для достоверных выводов. Результаты исследований обработаны с помощью общепринятых методов статистики, которые избирались соответственно поставленной статистической задаче. В исследовании применялись только современные методы исследования, что дает возможность положительно оценить научный уровень работы. Формулировка выводов является результатом логического анализа как теоретического материала, так и клинических исследований.

Во введении достаточно полно отображена актуальность избранной темы. Цель и задачи исследования сформулированы после аналитического обзора значительного количества литературы, что достаточно для выделения существующих проблем по стадированию и лечению рака яичников. Уровень сделанных автором обобщений свидетельствует о достаточном понимании проблемы в целом, а вытекающие из нее задачи позволяют обеспечить достижение цели.

Обзор литературы, занимающий 36 страниц, достаточно полно отображает современное состояние вопроса диагностики, стадирования и лечения рака яичников по результатам анализа отечественных и зарубежных источников, большинство из которых опубликованы за последние 5 лет.

В разделе «Материал и методы исследования», занимающем 17 страниц, перед изложением материалов собственных исследований автором Приведена общая характеристика исследуемой группы, кратко представлен дизайн исследования и схема работы и методология построения ее этапов, обозначены направления, которые требуют творческого и экспериментального обоснования. Описаны методики ультразвуковых исследований, в т.ч. разработанные автором, и лабораторные методы

диагностики. Достаточно полно отображены методы статистической обработки полученных результатов.

Раздел 3, занимающий 33 страницы, посвящен результатам ультразвуковых исследований в диагностике и стадировании рака яичников. Автором детально описаны ультразвуковые проявления рака яичников в зависимости от стадии заболевания, представлены собственные способы повышения информативности ультразвукового исследования и оценена их эффективность. Особый интерес представляет проведенное автором доплерографическое изучение неоваскуляризации опухоли и внутриопухолевой гемодинамики.

Раздел 4, занимающий 40 страниц, освещает проведенные автором исследования возможностей ультразвукового исследования в мониторинге эффективности неoadъювантной химиотерапии рака яичников. В разделе изучены структурные особенности опухолей до начала лечения по данным ультразвукового исследования и оценена их прогностическая ценность в отношении эффективности неoadъювантной терапии. Детально описана динамика ультразвуковых проявлений рака яичников в процессе неoadъювантного лечения в зависимости от его эффективности, определены основные признаки ответа опухоли на лечение и критерии развития химиорезистентности опухоли. Также в разделе описаны результаты 5-летнего наблюдения за пациентками после проведенного лечения и выделены ультразвуковые предикторы рецидивирования.

В разделе 5, изложенном на 28 страницах, результаты ультразвуковых исследований сопоставлены с данными компьютерной томографии, определена зависимость информативности метода лучевой визуализации от исследуемой анатомической зоны. Также в разделе проведено изучение корреляции ультразвуковых данных и уровней онкомаркеров, отмечено не описанное ранее ее возрастание за счет снижения количества псевдонегативных результатов лабораторных исследований.

Выводы обоснованы, соответствуют поставленным задачам и сути проведенных исследований.

В практических рекомендациях обобщены предложенные автором инновации, позволившие повысить эффективность ультразвукового исследования в диагностике, стадировании и контроле лечения рака яичников.

Следует отметить, что диссертация написана хорошим литературным языком, иллюстрирована 30 таблицами и 73 рисунками, которые облегчают понимание представленного материала.

Основные положения работы достаточно представлены в 20 отечественных и зарубежных публикациях, среди которых 7 статей в изданиях, рекомендованных ВАК ДНР, 1 патент на полезную модель, 11 тезисов в материалах съездов и конференций, 1 обзорная статья, что позволяет сделать вывод о достаточно полной публикации фрагментов диссертационной работы в открытой печати.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Научная новизна исследования состоит в том, что автором получены новые научные факты, анализ которых привел к новому качеству в решении проблемы стадирования и контроля результатов лечения рака яичников.

Получены новые научные данные относительно структурных изменений, возникающих при прогрессировании рака яичников, до и на этапах неoadъювантной химиотерапии, и описаны их эхографические проявления.

Автором получены новые научные данные о возможностях ультразвуковой визуализации в стадировании рака яичников, изучены пути повышения эффективности метода за счет оригинальных диагностических приемов. Получены научные данные о недостаточности сведений, предоставляемых ультразвуковым исследованием в В-режиме и

доплерографических режимах до начала лечения, для достоверного прогнозирования его результатов. Автором изучена динамика гемодинамических показателей внутриопухолевого кровотока в процессе лечения, что позволило обосновать с позиций доказательной медицины критерии эффективности проводимого лечения и ранние признаки химиорезистентности опухоли. В работе получены новые научные данные о соотношении динамики структурных изменений в опухоли по данным ультразвуковых исследований и показателей уровня наиболее используемых в настоящее время онкомаркеров СА 125 и НЕ 4. Детально изучены возможности и ограничения метода ультразвукового исследования в сопоставлении с результатами компьютерной томографии до, в процессе лечения, при прогнозировании рецидива и раннем выявлении признаков прогрессирования заболевания.

Практическая значимость исследования заключается в разработке комплексного подхода к ультразвуковому исследованию органов и тканей малого таза, объединяющего традиционные методики и доступы с собственными способами оптимизации ультразвуковой визуализации. Разработанные автором трансвагинальное исследование с водным контрастированием прямой кишки и трансректальное исследование с мануальными приемами расширили возможности метода в выявлении распространения злокачественного процесса, повысив точность стадирования рака яичников на $32,4 \pm 5,7\%$. На основании полученных данных сформулированы рекомендации по использованию данных ультразвуковых исследований в установлении показаний к неоадьювантной химиотерапии, разработаны ультразвуковые критерии ее эффективности и ранние признаки химиорезистентности опухоли к проводимому лечению. Расширены возможности метода ультразвуковой визуализации за счет разработки доплерографических критериев эффективности неоадьювантной химиотерапии; обоснованы прогностические критерии рецидивирования рака яичников после лечения на основании данных комплексных ультразвуковых исследований на дооперационном этапе. Определена диагностическая

ценность уровня онкомаркеров и данных компьютерной томографии для разных анатомических зон в выявлении признаков прогрессирования рака яичников.

На момент защиты диссертации основные ее положения внедрены в работу лечебных учреждений ДНР – КЛПУ «Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение», КП «Центральная городская клиническая больница №3 г. Донецка», Республиканского онкологического центра имени профессора Г.В. Бондаря, и в педагогический процесс факультета последипломного образования Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького. В дальнейшем внедрение предложенных разработок целесообразно расширить до онкологических отделений и кабинетов ультразвуковой диагностики, проводящих диагностику онкогинекологических заболеваний.

Замечания

К работе имеется ряд замечаний.

В разделе 1, посвященном обзору литературы, наряду с актуальными для данной работы сведениями представлена избыточная информация, выходящая за пределы изучаемых в диссертации аспектов, что утяжеляет обзор. Так, на стр. 15-16 описаны вопросы первичного выявления диагностики рака яичников, а на стр. 24-25 – магнитно-резонансной и позитронно-эмиссионной томографии, не рассматривающиеся далее в собственных исследованиях.

В таблице 2.2. и на рисунке 2.2. представлены одни и те же данные, можно было бы обойтись одной из иллюстраций.

Указанные замечания не имеют принципиального характера и не влияют на научную значимость представленной работы.

Хотелось бы услышать мнение диссертанта о том, насколько воспроизводимы другими исследователями полученные данные относительно доплерографических критериев эффективности и химиорезистентности опухоли

Заключение

Таким образом, диссертация Шкарбуна Кирилла Дмитриевича на тему «Ультразвуковая диагностика в стадировании рака яичников, контроле и прогнозировании эффективности неoadъювантной химиотерапии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.12 – онкология; 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия, по актуальности, научной новизне, объему проведенных исследований и оформлению соответствует требованиям п. 2.2 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Совета Министров Донецкой Народной Республики от 27.02.2015 г. № 2-13, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук.

Официальный оппонент –
д.мед.н. (14.00.06 – кардиология), профессор,
заведующий кафедрой ультразвуковой диагностики
ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Ростовский государственный
медицинский университет» Минздрава РФ
г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский 29,
+7(918)508-40-04; nelassov@rambler.ru

Неласов Николай Юлианович

Согласие Неласова Н.Ю. на автоматизированную обработку персональных данных получено.

«20» апреля 2017 г.

Подпись Неласова Николая Юлиановича заверяю:
Ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава РФ
д.м.н., доцент

Н.Г. Сапронова



«21» сентября 2017 г.