

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации



Суких Г.Т.

22 июля 2021 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Быстрицкой Дарьи Александровны на тему «Факторы прогноза злокачественных трофобластических опухолей», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.12 – «онкология»

Актуальность избранной темы.

Научная работа Быстрицкой Д.А. посвящена актуальной теме в онкологии – трофобластической опухоли (ТО), редкому заболеванию, поражающему женщин преимущественно репродуктивного возраста. К отличительным чертам этой опухоли относятся: высокая злокачественность, быстрое отдаленное метастазирование и при этом высокая частота излечения посредством химиотерапии даже при наличии отдаленных метастазов. Трофобластические опухоли – одна из серьезных побед современной онкологии, абсолютное большинство молодых пациенток могут быть излечены. Тем более остро стоит задача борьбы за каждую жизнь. Правильное и своевременное противоопухолевое лечение позволяет в настоящее время достичь высокой (более 90%) выживаемости.

Одной из наиболее сложных проблем остается лечение резистентной трофобластической опухоли. Частота резистентности варьирует от 11 до 32%, эффективность лечения резистентной опухоли составляет лишь 50-75%.

В настоящее время в России стандартных рекомендаций по планированию

лечения больных злокачественной трофобластической опухолью (ЗТО) с учётом классификации FIGO не существует. Не изучалось так же прогностическое значение таких маркёров как: уровень р-ХГ в ликворе у больных с диссеминированными опухолями, уровень плацентарного лактогена. До сих пор нет чётких ранних критериев резистентности опухоли к стандартной химиотерапии (динамические показатели р-ХГ, размеры опухоли и т.д.). В результате клиницисты нередко планируют лечение больных ЗТО в соответствии только с клинической стадией, применяют зачастую нестандартные режимы химиотерапии, что способствует развитию резистентности опухоли и значительно ухудшает прогноз заболевания.

Адекватное лечение на раннем этапе позволяет излечить абсолютное большинство больных, применяя высокоэффективные и малотоксичные стандартные режимы химиотерапии I линии без вреда для репродуктивного здоровья женщины и не снижающие качество их жизни. Изучению этих факторов и посвящена диссертационная работа соискателя. Всё вышеизложенное позволяет заключить, что данная работа своевременна и актуальна.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

На большом клиническом материале определены особенности клинического течения, характер и этапность метастазирования ТО. Так, в проведенном исследовании впервые показано, что изолированное поражение ЦНС невозможно без метастатического поражения легких. Оценка не только локализации, но и количества, а также размера метастатических очагов, выявила прямое влияние на развитие резистентности опухоли. В работе впервые пересмотрены существующие факторы прогноза ЗТО, а также выявлены новые, ранее не учитываемые факторы, влияющие на течение и прогноз заболевания, такие как уровень плацентарного лактогена в сыворотке крови, а также соотношение уровня сывороточного ХГЧ к содержанию его в ликворе как фактор, подтверждающий наличие субклинических метастазов в ЦНС больной. В проведенном исследовании показана высокая эффективность планирования стандартной ХТ в соответствии с классификацией FIGO. Результаты проведенного исследования позволили обратить внимание на

большие перспективы в лечении больных ЗТО и снижении частоты резистентности после адекватной оценки прогностических факторов.

В мировой практике лечение больных ЗТО осуществляется в специализированных тробластических центрах, оно стандартизировано. В данном исследовании продемонстрировано, что лечение больных ЗТО в клиниках, обладающих минимальным опытом, с помощью нестандартной ХТ является крайне неблагоприятным фактором. Частота резистентности возрастает в 5 раз по сравнению с первичными больными. При этом летальность в группе больных с нестандартной ХТ в анамнезе возрастает в 13 раз по сравнению с больными, лечение которых было начато по стандартной схеме.

Значимость для науки и производства (практики) полученных автором диссертации результатов.

Внедрение в онкологическую практику сформулированных в настоящей работе практических рекомендаций по лечению злокачественных тробластических опухолей, позволит улучшить результаты лечения больных в онкологических стационарах на всей территории Российской Федерации.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений.

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные автором в диссертации, основаны на изучении достаточного объема клинического материала. В работе использованы современные методы исследования, полностью соответствующие поставленным задачам. Выводы аргументированы и вытекают из проведенных автором исследований. Практические рекомендации проверены в работе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

С целью получения достоверных результатов, учитывая редкость патологии, в работу включено 268 больных ЗТО, из них 233 больных получивших лечение в гинекологическом и научно-консультативном отделениях ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 1996 г. по 2011 г., а также изучены истории болезни проспективной группы из 35 больных, подвергшихся лечению в гинекологическом отделении в период с 2011 г. по 2013 г. Результаты об

эффективности различных методов лечения были определены с помощью статистического анализа.

Статистическая обработка материала и расчеты показателей проведены с использованием современных технологий: компьютерной программы электронных таблиц Microsoft Excel, Statistica for Windows v.10 Ru, SPSS 13.0 for Windows.

Достоверность различий значений средних показателей оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Для параметров качественной оценки применялся точный критерий Фишера. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Представленный объем материала и его качество, с учетом редкости патологии, являются достаточными для решения поставленных задач, обеспечивают достоверность результатов исследования, сформулированных выводов.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению.

Диссертационная работа Быстрицкой Д.А. написана в классическом стиле, изложена на 144 листах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, написана грамотно и логично. Диссертационная работа содержит 87 таблиц. Список литературы включает в себя 151 источник, из них 5 отечественных и 146 зарубежных.

В главе «Введение» соискателем дана общая характеристика работы, обоснована актуальность изучаемой проблемы, сформулированы цель и задачи исследования, доказаны новизна и практическая значимость, обозначен личный вклад автора в выполнении работы. Задачи сформулированы автором актуально и грамотно, логично вытекают из цели работы.

В главе I «Обзор литературы» представлен анализ отечественных и зарубежных источников по исследуемой теме. В этой главе освещена история формирования научных взглядов на проблему ЗТО в целом, современные представления об этиологии, патогенезе, формировании представления о классификации, методах лечения и прогнозе. Глава написана хорошим литературным

языком и изложена на 27 страницах, где автором емко отражены существующие проблемы в разделе диагностики и лечения данной патологии.

В главе II «Материалы и методы исследования» представлено описание групп пациентов, в том числе их клиническая характеристика и применяемые методы исследования, а также методов статистической обработки полученных результатов исследования. В ходе настоящей работы был проведен ретроспективный анализ лечения 233 больных ЗТО, получавших лечение в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» в период с 1996 по 2011 годы, а также выполнен проспективный анализ историй болезни 36 больных, получавших лечение в 2011-2013 годах.

В главе III «Результаты исследования» представлены результаты собственных исследований соискателя. Глава написана подробно, разбита на разделы и содержит достаточное количество наглядных таблиц. В ней автор подробно отразил средний возраст больных, изучил их гинекологический анамнез, исход предшествующей беременности, средний исходный уровень р-ХГ и плацентарного лактогена (ПЛ), детализировал локализацию и количество метастазов у диссеминированных больных. Проведён детальный анализ выполненных хирургических вмешательств как до лечения в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», так и во время лечения.

Во второй части третьей главы проанализированы исходные факторы, влияющие на прогноз у больных ЗТО. Например, показано, что если интервал от момента последней беременности до момента постановки диагноза превышает 6 месяцев, то риск развития резистентности опухоли в процессе лечения увеличивается в 2,4 раза. Также показано, что с увеличением размеров первичной опухоли в матке более 2 см, частота резистентности возрастает в 2,7 раза, а при размерах опухоли более 5 см – в 3,5 раза. Кроме того, при изолированных метастазах в лёгких, частота резистентности возросла в 2,4 раза по сравнению с локальным поражением. Наличие других отдалённых метастатических очагов значительно ухудшает прогноз течения заболевания. Проведение хирургического лечения различного объёма на первом этапе лечения, использование нестандартных схем химиотерапии также значительно ухудшают прогноз течения заболевания у данной категории больных.

В третьей части третьей главы, названной «Факторы прогноза у больных с низким риском развития резистентности» проведён детальный анализ клинических и лабораторных показателей, имеющих клиническое значение для прогнозирования течения заболевания у данной категории больных. Наибольшее значение имеет: 1) длительность анамнеза заболевания более 6 месяцев; 2) отсрочка проведения химиотерапевтического лечения более чем на один месяц; 3) эктопическая беременность, предшествующая ЗТО; 4) редкий морфологический вариант опухоли.

В четвёртой части третьей главы, которая озаглавлена «Факторы прогноза в группе больных с высоким риском развития резистентности» проанализированы и выделены признаки, влияющие на прогноз течения заболевания у больных ЗТО с высоким риском развития резистентности. Ими являются: 1) длительность анамнеза болезни более 6 месяцев; 2) роды как итог предшествующей беременности; 3) наличие метастазов в селезёнке и центральной нервной системе; 4) кровоизлияние в спинной мозг из метастатического очага; 5) редкие гистологические формы опухоли – трофобластическая опухоль плацентарного ложа и эпителиоидная трофобластическая опухоль; 6) отсрочка стандартного лечения на семь месяцев и более; 7) проведение нестандартной химиотерапии.

Глава IV названа соискателем «Прогноз эффективности лечения у больных ЗТО». Автор показал, что при снижении уровня маркера в процессе химиотерапии первой линии менее чем на 80% за первые два курса, риск развития резистентности опухоли возрастает почти в 7 раз.

В главе «Практические рекомендации по оптимизации лечения больных ЗТО» автор проводит обсуждение полученных результатов. Помимо этого приведены коэффициенты Байесовского решающего правила для прогноза эффективности химиотерапии первой линии, благодаря чему стало возможно строить индивидуальный прогноз для каждой больной.

Отдельной главой приведены клинические рекомендации по оптимизации лечения больных ЗТО, сформулированные на основании глубокого анализа полученных в ходе исследования данных.

Диссертация логично завершается 9 выводами, которые соответствуют поставленной цели и задачам, логично вытекают из полученных результатов.

Таким образом, в диссертационной работе Быстрицкой Д.А. представлены новые научные данные, являющиеся важными как в теоретическом, так и практическом отношении. Выводы, сформулированные диссертантом, логично вытекают из полученных результатов и представляются вполне обоснованными.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

Подтверждения опубликованных основных результатов диссертации в научной печати.

Положения, сформулированные в диссертации относительно целесообразности включения уровня плацентарного лактогена, а также гистологической формы опухоли при планировании лечения больных ЗТО расширяют возможности диагностики и лечения данного заболевания, и открывают перспективы для дальнейшего поиска, направленного на повышение качества обследования и лечения указанной категории больных, в то время как исследование процентного соотношения исходного уровня ХГ к его уровню после 2 циклов ХТ позволяет выявить самые ранние признаки резистентности опухоли.

Основное содержание диссертационного исследования достаточно полно отражено в 5 научных работах соискателя, в том числе в 3 статьях в журналах, рекомендованных ВАК.

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней.

Таким образом, диссертационная работа Быстрицкой Дарьи Александровны на тему: «Факторы прогноза злокачественных трофобластических опухолей» является научно-квалификационной работой, имеющей важное значение для медицины, а именно для Онкологии. Выводы и рекомендации достаточно обоснованы. Работа отвечает критериям, которым должны отвечать диссертации на соискание ученых степеней, установленным Положением о присуждении ученых степеней, утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции постановлений Правительства Российской

Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.12 – «Онкология».

Отзыв на диссертацию и автореферат обсуждены на заседании Института онкогинекологии и маммологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 02 от 21.04.2020).

Заместитель директора федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор Института онкогинекологии и маммологии, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации

Ашрафян Л.А.

117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4,
e-mail: secretariat@oparina4.ru
Телефон: 8(4895)438-85-07

