

ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора
Коломиец Ларисы Александровны на диссертацию Оводенко Дмитрия
Леонидовича «Неоадъювантная химиотерапия и радикальные операции
при раке шейки матки стадий IB2 – IIIB», представленную на соискание
ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 –
онкология**

Актуальность работы

Рак шейки матки является одной из наиболее распространенных опухолей у женщин. Несмотря на значительный прогресс в диагностике и скрининге данного заболевания удельный вес местнораспространенных форм рака шейки матки остается достаточно высоким и, к сожалению, не всегда с удовлетворительными результатами лечения. В этой связи тактика лечения местнораспространенных форм рака шейки матки остается одной из актуальных проблем онкогинекологии. Продолжается научный поиск путей решения данной проблемы, заключающейся в применении различных сочетаний и последовательностей лучевой, химиотерапии и хирургические вмешательства.

Все это определяет необходимость поиска оптимального способа комплексного лечения больных раком шейки матки стадий IB2 – IIIB. Одним из перспективных направлений, изучаемых в течение последних несколько десятилетий, является применение неоадъювантной химиотерапии с последующими радикальными операциями у таких пациенток. Было проведено значительное количество исследований, многие из которых показали улучшение результатов у таких больных при использовании этой схемы лечения. В других работах авторы показали лучшие результаты при использовании химиолучевой терапии.

Другим вопросом, который активно обсуждается в литературе последних нескольких лет, является безопасность и эффективность применения лапароскопического доступа при хирургическом вмешательстве у больных раком шейки матки, которые достаточно широко применяются в онкогинекологической практике. В ряде исследований было показано, что результаты лапароскопических расширенных гистерэктомий при раке шейки матки уступают операциям, выполненным с применением открытого доступа. Другие авторы показали отсутствие влияния доступа на результаты выживаемости пациенток.

Все вышеизложенное обуславливает актуальность представленной диссертационной работы, посвященной изучению результатов лечения больных раком шейки матки стадий IB2 – IIIB при использовании неоадъювантной химиотерапии с последующими радикальными операциями, выполненными, в том числе, с применением лапароскопического доступа.

Научная новизна работы

Научная новизна представленной работы заключается в том, что

впервые на достаточно большом количестве исследованных пациенток проведена сравнительная оценка ближайших и отдаленных результатов использования неоадьювантной химиотерапии, выполненной с применением внутривенной и внутриартериальной инфузии цитостатиков при комплексном лечении больных раком шейки матки стадий IB2 – IIIB. На основании полученных результатов были разработаны показания к выполнению радикальных операций после неоадьювантной химиотерапии, определены критерии резектабельности опухолевого процесса. Определена роль критерии УЗИ и МРТ, как показателей эффективности проводимой комплексной терапии у таких пациенток. Проведена сравнительная оценка отдаленных результатов лечения больных раком шейки матки стадий IB2 – IIIB при использовании различных вариантов многокомпонентной комплексной терапии.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Проведенное Д.Л. Оводенко диссертационное исследование позволило сформировать научно обоснованную концепцию комплексного лечения больных раком шейки матки стадий IB2 – IIIB с персонифицированным применением различных способов неоадьювантной химиотерапии с оценкой ближайших и отдаленных результатов лечения пациенток. Исследованы диагностические характеристики клинических и лучевых методов, а также особенностей патогистологических и иммуногистохимических характеристик тканей как в оценке эффективности проводимого лечения, так и мониторинге опухолевого процесса.

Практическая значимость работы заключается в разработке и научном обосновании принципиально нового подхода к комплексному многокомпонентному лечению больных раком шейки матки стадий IB2 – IIIB с использованием неоадьювантной химиотерапии и радикальных операций.

Благодаря полученным результатам представляется возможным и целесообразным внедрение предлагаемого способа комплексного лечения больных местнораспространенными формами рака шейки матки в практику онкогинекологических отделений стационаров. Это позволит снизить частоту применения лучевой терапии, улучшить показатели общей и безрецидивной выживаемости пациенток, а также качество жизни этой категории больных.

Обоснованность и достоверность полученных результатов и выводов исследования

Все научные положения, выводы и практические рекомендации аргументированы, их достоверность обоснована результатами современного статистического анализа. Выводы диссертации отражают основные положения, выносимые на защиту, сформулированы четко, обладают важным научным и практическим значением. Фактические материалы,

приведенные в диссертации, полностью соответствуют исследовательской базе данных и первичной документации.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности

Диссертация изложена на 233 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, трех глав результатов исследования, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 288 (74 отечественных и 214 зарубежных) источников, и списка сокращений. Работа содержит 62 таблицы и 46 рисунков.

Во введении кратко изложена актуальность выбранной темы исследования, определены цель и задачи работы, ее научная новизна и практическая значимость. Замечаний по разделу нет.

Глава 1 «Обзор литературы». В обзоре литературы автор широко и всесторонне освещает современные возможности диагностики и лечения больных местнораспространенными формами рака шейки матки, расставляя акценты на тех вопросах, которые являются предметом активной дискуссии в мировых исследованиях. Обзор изложен хорошим литературным языком, оставляет приятное впечатление от прочтения.

Глава 2 «Материалы и методы». В диссертации анализируются клинико-лабораторные данные 308 больных раком шейки матки стадий IIB – IIIB. Пациентки разделены на группы в зависимости от способов лечения, методик введения химиопрепаратов, а также хирургических доступов. Исследованные больные, включенные в различные группы, не различались по возрасту, сопутствующим заболеваниям, стадиям рака шейки матки, что позволило, несмотря на нерандомизированный характер работы, получить выборки, достаточные для полноценного статистического анализа.

Дана клиническая характеристика пациенток, определены морфологические и иммуногистохимические характеристики опухолей, подробно описаны результаты лучевых методов диагностики, способы проведенного лечения.

Статистический анализ был проведен с применением современного программного обеспечения на достаточном количестве материала. Раздел написан исчерпывающе, замечаний по нему нет.

Главы 3 – 5 содержат подробное описание собственных результатов, полученные соискателем в процессе выполнения исследования. Анализ каждого показателя осуществляется по стройному, унифицированному плану, что свидетельствует о высоком методологическом уровне работы. Главы иллюстрированы рисунками и таблицами. Проводя анализ, автор подытоживает каждый раздел работы промежуточным заключением, что облегчает восприятие большого количества материала.

Для каждого из исследованных способов диагностики и лечения пациенток четко определены критерии эффективности, произведена оценка факторов риска прогрессирования заболевания и корреляции с основными клинико-морфологическими, иммуногистохимическими параметрами. Автор

оценивает эффективность проведения НАХТ по предложенному им критерию-объему опухоли (50cm^3). К сожалению, автор не представил данные, как он разработал этот критерий, с какой долей вероятности с помощью этого критерия можно прогнозировать резектабельность процесса и как объем опухоли можно определить при бимануальном исследовании по формуле, включающей показатели в трех ортогональных плоскостях.

При анализе эффективности лекарственной терапии на первом этапе комплексного лечения исследованных больных автор представляет результаты использования различных вариантов введения цитостатиков. Показано, что при внутривенной и внутриартериальной инфузии химиопрепаратов получены примерно одинаковая эффективность химиотерапии. Преимуществом внутриартериальной инфузии является сокращение сроков до оценки эффективности лечения.

Автор отмечает, что после проведения неоадъювантной химиотерапии в 91,9% случаев пациенткам удалось выполнить радикальные хирургические вмешательства, в том числе в 68,9-88,9% у больных с I-II стадией рака шейки матки, что с точки зрения доказательной медицины вызывает определенные сомнения. К сожалению, автор не приводит описания местного статуса у этих больных, отсутствует описание динамики его изменения после НАХТ, нет документированного иллюстрационного материала (УЗИ, МРТ) наглядно показывающие полученные автором результаты. В то же время несомненным достоинством работы является то, что для определения распространенности опухолевого процесса до начала и в период лечения, несмотря на определяющую роль клинического обследования, автор использует современные лучевые методы диагностики, которые позволяют получить документированные данные, играющие важную роль при определении рациональной дальнейшей тактики. Различия в оценке объема шейки матки, полученного с использованием УЗИ, МРТ и патоморфологической морфометрии, оказались незначительными. Автор подчеркивает преимущества сонографии, как неинвазивного метода исследования, позволяющего дать не только морфологические, но и функциональные характеристики объектов исследования. В связи с этим непонятно почему автор использует заимствованные эхограммы на рис.8,9,11,15,16,17, проведение которых датировано 2002 г., в то время как исследование автором начато в 2007г.

Следующий раздел работы посвящен результатам радикальных операций у больных раком шейки матки после неоадъювантной химиотерапии. Автор подробно описывает характеристики радикальности хирургических вмешательств, выполненных с применением различных доступов. Используя такие критерии радикальности, как количество удаленных лимфатических узлов, длины параметриев и влагалищных «манжет», в данном исследовании не было выявлено различий в этих показателях при лапаротомных и лапароскопических операциях, в тоже время хотелось бы более широкой дискуссии автора в этом плане, учитывая

последние рекомендациях всех онкологических профессиональных сообществ об ограниченной возможности использования лапароскопического доступа при лечении больных раком шейки матки.

Автором представлен хороший срок наблюдения за больными. Медиана наблюдения составила 12 лет. При оценке показателей общей и безрецидивной выживаемости исследованных больных раком шейки матки после неоадьювантной химиотерапии с последующими радикальными операциями автором показано улучшение на 20% показателей общей и безрецидивной выживаемости таких пациенток по сравнению с лучевой терапией.

Внедрение результатов диссертации в практику

Основные результаты исследования внедрены в практику ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России в виде внутреннего протокола лечения больных раком шейки матки, а также используются при подготовке специалистов в рамках первичной специализации и на циклах повышения квалификации по специальностям «Акушерство и гинекология», «Онкология» проводимых на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Результаты диссертационной работы широко обсуждались на 12 научно-практических конференциях, конгрессах, форумах, различного уровня, в том числе и с международным участием. Результаты исследования опубликованы в 15 научных работах, в том числе в 13 статей в журналах, рекомендуемых ВАК.

Автореферат полностью отражает основные положения диссертационной работы и содержит список основных публикаций автора по теме диссертации.

При знакомстве с данной работы возник один существенный вопрос и два принципиальных замечания.

Вопрос - автор в качестве критерия резектабельности местнораспространенного рака шейки матки после НАХТ использует «объем опухоли 50 см³». Поскольку любой прогностический критерий с точки зрения доказательной медицины должен иметь показатели эффективности хотелось бы знать чувствительность и специфичность данного критерия.

Принципиальные замечания:

-на основании представленных в диссертации данных невозможно сделать однозначное заключение об эффективности предлагаемых схем НАХТ при местнораспространенном раке шейки матки 111в стадии в плане последующей высокой резектабельности опухоли у этих больных, вследствие отсутствия в работе полноценного клинического описания первичного локального статуса, динамики его изменения на фоне НАХТ, а также документированных данных УЗИ и МРТ ;

-отмечен недостаточный уровень представления полученных автором результатов в журналах онкологической направленности. Из 15 научных публикаций 13 статей, представлены в журналах, рекомендуемых ВАК, но из этих научных работ только одна опубликована в журнале, имеющий онкологический профиль

Заключение

Диссертация Оводенко Дмитрия Леонидовича «Неоадъювантная химиотерапия и радикальные операции при раке шейки матки стадий IB2 – IIIB» является законченным научным трудом, в котором сформулированы и обоснованы положения, квалифицируемые, как важный вклад в решение проблемы комплексного лечения больных раком шейки матки. Актуальность проблемы, большой объем исследований, их современный методологический уровень, новизна и научно-практическая значимость соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями от 01.10.2018г. №1168), утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 - онкология.

Официальный оппонент

Заведующая гинекологическим отделением
НИИ онкологии Томского НИМЦ
Доктор медицинских наук, профессор
Заслуженный деятель науки РФ

 Коломиец Л.А.

09.10.2020

Подпись Коломиец Л.А. удостоверяю
Ученый секретарь Томского НИМЦ
кандидат биологических наук

 Хитринская И.Ю

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

634009. г. Томск, пер. Кооперативный 5.
тел: 8 (3822) 51-33-06
e-mail: KolomietsLA@oncology.tomsk.ru
сайт: www.tnimc.ru