

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.032.01 (Д 001.017.01),
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. БЛОХИНА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от «23» сентября 2021г., № 22

О присуждении Масленникову Александру Федоровичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Хирургическое лечение злокачественных трофобластических опухолей» по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия («медицинские науки») принята к защите 8 июля 2021 года, протокол № 20, диссертационным советом 21.1.032.01 (Д 001.017.01), созданным на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, приказ о создании диссертационного совета №105/нк от 11.04.2012 г.

Соискатель Масленников Александр Федорович, «11» августа 1989 года рождения.

В 2012 году соискатель окончил государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Владивостокский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по специальности «Лечебное дело».

В 2020 году соискатель окончил аспирантуру на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский

исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Работает в должности врача акушера-гинеколога в федеральном государственном бюджетном научном учреждении Центральной клинической больнице Российской академии наук.

Диссертация выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Мещерякова Людмила Александровна, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научно-исследовательский институт клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, отдел лекарственного лечения, онкологическое отделение лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №4, старший научный сотрудник.

Официальные оппоненты:

Ульрих Елена Александровна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, институт перинатологии и педиатрии, научно-исследовательская лаборатория репродуктивных технологий, главный научный сотрудник, заведующая;

Леваков Сергей Александрович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), лечебный факультет, кафедра акушерства и гинекологии, заведующий

дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном отзыве, подписанном Ашрафьяном Львом Андреевичем, доктором медицинских наук, профессором, заместителем директора – директором научно-исследовательского института онкогинекологии и маммологии, указала, что диссертация является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной задачи оптимизации диагностики и лечения трофобластических опухолей в региональных клиниках Российской Федерации, имеющей значение для развития клинической онкологии. По новизне, научной и практической ценности полученных результатов диссертация соответствует всем требованиям «Положения о присуждении ученых степеней» №842 от 24 сентября 2013 (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), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Соискатель имеет 5 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 5 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 4 работы.

В опубликованных работах в полном объеме отражены современные научные данные о возможностях хирургического лечения у больных с рецидивами злокачественных трофобластических опухолей, описаны основные трудности, с которыми сталкиваются клиницисты и рассмотрена тактика лечения таких больных; показано, что при локальных рецидивах ЗТО следует всегда ставить вопрос о целесообразности и возможности хирургического лечения (в комбинации с химиотерапией или без нее, в зависимости от динамических показателей ХГЧ и гистологического заключения). Представлены возможности и перспективы

ПЭТ/КТ в топической диагностике резистентных трофобластических опухолей, значительно превосходящие возможности стандартных методов (УЗИ, КТ). Показано, что помощью ПЭТ/КТ в представленных наблюдениях удалось своевременно и качественно определить локализацию резистентных очагов опухоли, выполнить их удаление, в том числе путём стереотаксического облучения, что позволило достичь полного излечения без дополнительной химиотерапии и сохранить репродуктивную функцию молодым женщинам.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах. Научные публикации написаны в соавторстве, при личном вкладе соискателя не менее 75%, общий объем научных изданий составляет 1,4 печатных листа. Статьи соискателя имеют научно-теоретический и научно-практический характер.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Мещерякова, Л.А. Позитронная эмиссионная томография, совмещённая с компьютерной томографией, в топической диагностике резистентных очагов трофобластической опухоли / Л.А. Мещерякова, А.Ф. Масленников, Н.А. Мещерякова, А.И. Пронин, М.А. Чекалова, И.Г. Комаров // Российский онкологический журнал. 2019. — Т. 24., № 3-6. — С. 89-95.

2. Мамедли, С.Н. Эпителиоидная трофобластическая опухоль матки: возможности современной диагностики, определяющей эффективную стратегию лечения / С.Н. Мамедли, М.А. Чекалова, Л.А. Мещерякова, А.Ф. Масленников, Н.А. Мещерякова, А.И. Карселадзе, В.В. Кузнецов // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2019. — Т.15, №3. — С. 64-68.

3. Масленников, А.Ф. Опыт лечения рецидивов злокачественных трофобластических опухолей / Л.А. Мещерякова, А.С. Жарова, А.Ф. Масленников, В.В. Кузнецов, М.А. Чекалова, И.Г. Комаров, И.Ю. Давыдова, Г.В. Молчанов, Н.М. Гиголаева, А.А. Мещеряков // Российский онкологический журнал. — 2020. — Т. 25., № 1. — С. 9-16.

4. Масленников, А.Ф. Хирургическое лечение трофобластической болезни. Современная концепция и противоречия (обзор литературы) / А.Ф. Масленников,

Л.А. Мещерякова, В.В. Кузнецов, В.П. Козаченко, И.Г. Комаров // Современная онкология. — 2020. — Т.22, №1. — С. 10-15.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы из:

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв подписан Сельчуком Владимиром Юрьевичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой онкологии факультета дополнительного профессионального образования. В отзыве указано, что диссертационная работа Масленникова А.Ф. представляет собой научно-квалификационную работу, в которой содержится новое решение актуальной задачи клинической онкологии – хирургического лечения трофобластических опухолей. Диссертация полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (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), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, Лучевая терапия;

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв подписан Князевым Ростиславом Игоревичем, кандидатом медицинских наук, доцентом кафедры онкологии и паллиативной медицины имени академика А.И. Савицкого. В отзыве указано, что диссертационная работа Масленникова А.Ф. представляет собой самостоятельное, законченное научное исследование, выполненное по актуальной теме современной медицинской науки, полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства

Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, Лучевая терапия;

Отзывы целиком положительные, замечаний нет.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что Ульрих Елена Александровна, доктор медицинских наук, профессор, и Леваков Сергей Александрович, доктор медицинских наук, профессор, выбраны из числа компетентных в соответствующей отрасли науки ученых, являются экспертами по специальности диссертации, имеющими публикации в соответствующей сфере исследования, и давших на это свое согласие.

Ведущая организация выбрана как центр, широко известный своими достижениями в области клинической онкологии, способный определить научную и практическую ценность диссертации, и имеющий ученых, являющихся безусловными специалистами по теме защищаемой диссертации, что подтверждается наличием научных трудов по рассматриваемым в диссертации проблемам.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Разработан алгоритм определения показаний и условий выполнения хирургического этапа в лечении больных злокачественными трофобластическими опухолями.

Предложены принципы планирования и сроки выполнения операции, оптимальный хирургический доступ и объемы, а также дальнейшая тактика лечения в зависимости от полученных результатов хирургического этапа.

Доказано, что отдаленные результаты лечения больных с хирургическим вмешательством до начала стандартной химиотерапии хуже, чем у больных, лечение которых начато стандартной химиотерапией.

Введены в практику научно-обоснованные рекомендации по хирургическому лечению больных злокачественными трофобластическими опухолями с учетом полученных в результате исследования данных.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

Доказаны положения, вносящие вклад в расширение представлений о хирургическом лечении больных злокачественными трофобластическими опухолями и различных методологических подходах в зависимости от объема опухолевого поражения, в том числе с учетом проведенного ранее нестандартного лечения (нестандартная химиотерапия, хирургическое лечение).

Применительно к проблематике диссертации результативно **использованы** методы математического анализа, выделены наиболее значимые прогностические признаки и их комбинации, которые легли в основу многофакторного анализа.

Изложены убедительные доказательства того, что лечение больных с индивидуально рассчитанным высоким риском резистентности опухоли необходимо проводить только в условиях специализированной клиники, располагающей всеми возможностями современной диагностики трофобластической болезни. Специалисты такой клиники должны иметь положительный опыт лечения этой категории больных, владея методикой проведения современных режимов химиотерапии трофобластических опухолей и коррекции возможных осложнений.

Раскрыты основные проблемы современной диагностики и лечения трофобластических опухолей в региональных клиниках РФ. Преимущественно в результате диагностических ошибок клиницисты нередко прибегают к хирургическому лечению до постановки правильного диагноза и начала стандартной химиотерапии, применяют нестандартные режимы химиотерапии, что способствует развитию резистентности опухоли и значительно ухудшает течение и прогноз заболевания.

Впервые в РФ на большом клиническом материале проведен анализ различных хирургических вмешательств, выполненных больным злокачественными трофобластическими опухолями до начала стандартной

химиотерапии в региональных клиниках РФ, дана оценка их влияния на течение болезни и прогноз.

Впервые в России на уникальном клиническом материале **изучена** роль дополнительного к стандартной химиотерапии хирургического метода лечения трофобластических опухолей, установлены показания к операции, оптимальные сроки и условия для ее выполнения, оптимальный объем хирургического вмешательства и обоснована дальнейшая тактика ведения больных.

Проведена модернизация алгоритма обследования больных злокачественными трофобластическими опухолями в зависимости от распространенности опухолевого процесса, разработаны рекомендации и показания к выполнению хирургических вмешательств.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

достоверно доказаны негативные последствия хирургических вмешательств, выполненных до начала стандартной химиотерапии у больных с трофобластическими опухолями;

разработаны и внедрены научно-обоснованные рекомендации по хирургическому лечению больных ЗТО; разработаны принципы оптимального планирования хирургического лечения больных и дальнейшая тактика их ведения.

Определены перспективы практического использования полученных результатов для стандартизации подходов в лечении больных злокачественными трофобластическими опухолями.

Создан и представлен алгоритм планирования хирургического лечения больных ЗТО на основании существующей клинической картины.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

работа выполнена на высоком методологическом уровне, на достаточном по количеству наблюдений клиническом материале, использованные методики соответствовали поставленным задачам.

Теория построена на своевременно проведенном хирургическом лечении, в комбинации со стандартными схемами химиотерапии, что позволяет улучшить

результаты лечения у больных со стойкой лекарственной резистентностью опухоли.

А в работе доказано, что у больных злокачественными трофобластическими опухолями, подвергшихся хирургическим вмешательствам до начала стандартной химиотерапии достоверно худшее течение болезни: у них в 2,4 раза чаще диагностируются диссеминированные формы опухоли и в 14,5 раза чаще устанавливается IV стадия болезни по сравнению с пациентками, лечение которых начато стандартной химиотерапией. У 64% больных, подвергшихся хирургическим вмешательствам до начала стандартной химиотерапии, прогнозируется высокий риск резистентности опухоли, отражая потенциально худшее течение. Это в 2,6 раза чаще, чем у больных, лечение которых начато с химиотерапии (25%) ($p < 0,05$).

Идея базируется на детальном анализе результатов наиболее значимых клинических исследований. Основными показаниями к хирургическому лечению больных злокачественными трофобластическими опухолями является неукротимое кровотечение из опухоли, либо стойкая лекарственная устойчивость опухоли к стандартной химиотерапии. Доказано, у больных, подвергшихся хирургическим вмешательствам до начала стандартной химиотерапии, достоверно ухудшается течение болезни и прогноз. Зачастую эти пациентки подвергаются большим калечащим операциям: гистерэктомии, лобэктомии лёгкого, нефрэктомии и другим. Исключение клинических ошибок на этапе диагностики позволит избежать фатальных последствий для больных с потенциально излечимой трофобластической опухолью.

Правильное определение «хирургического окна», выполнение органосохраняющей операции у больных с резистентностью опухоли не только достоверно улучшает результаты, но и позволяет сохранить молодым женщинам возможность репродукции.

Установлено, что предложенные методики по хирургическому лечению больных злокачественными трофобластическими опухолями позволяют улучшить клиническое течение болезни и прогноз. Течение трофобластической болезни и результаты лечения лучше у больных, лечение которых начато стандартной

химиотерапией в специализированной клинике. Ведущими причинами высокой частоты гистерэктомии у больных ЗТО до начала стандартного лечения являются диагностические и тактические ошибки врачей региональных клиник.

Использованы современные методики получения и статистической обработки информации. Исследование проведено на большом однородном клиническом материале: в него включены 570 историй болезни пациенток с различными формами злокачественными трофобластическими опухолями, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, за период с 1996 года по 2019 год. Для настоящего исследования отобраны 116 историй болезни пациенток, подвергшихся хирургическим вмешательствам на разных этапах. Все наблюдения для удобства анализа разделены на две группы: 1 группа - 75 больных, которым хирургическое лечение было выполнено в других лечебных учреждениях, до обращения пациенток в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и начала стандартной химиотерапии. Вторая группа состояла из 41 пациентки, которым операция потребовалась в период проведения стандартной химиотерапии в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в качестве дополнительного метода лечения.

Статистический анализ материала проводился с использованием программы Microsoft Excel и программы Statistica 10.

Достоверность полученных результатов оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$: вероятность ошибки менее 5% или точность исследования 95%.

Личный вклад соискателя состоит в самостоятельном проведении тщательного анализа отечественной и зарубежной литературы по данной научной тематике, формулировке цели и задач исследования, критериев отбора больных, создании кодификатора, анализе архивных карт ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, а также в непосредственном участии во всех этапах лечения тематических больных. Автором самостоятельно интерпретированы полученные данные и подготовлены основные публикации по выполненной работе на основании результатов проведенного исследования.

Соискатель Масленников А.Ф. ответил на задаваемые ему в ходе заседания вопросы.

На заседании 23 сентября 2021 года диссертационный совет принял решение: за решение актуальной научной задачи, в которой содержится научно-обоснованное решение оптимизации диагностики и лечения трофобластических опухолей, имеющей важное значение для развития клинической онкологии, присудить Масленникову Александру Федоровичу ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 11 докторов наук по специальности 3.1.6 - Онкология, лучевая терапия «медицинские науки», участвующих в заседании, из 25 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 17, против - нет, недействительных бюллетеней — нет.

Председатель

диссертационного совета,

д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН

Заридзе Дивид Георгиевич

Ученый секретарь

диссертационного совета,

д.м.н., профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна



24 сентября 2021 года