

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБУ «НМИЦ онкологии им.

Н.Н. Петрова» Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор

Беляев А.М.

2020 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного учреждения

«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии

имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской

Федерации о научно-практической значимости диссертации Овденко

Дмитрия Леонидовича «Неоадъювантная химиотерапия и радикальные

операции при раке шейки матки стадий IB2 – IIIB», представленной к

защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по

специальности 14.01.12 – Онкология

Актуальность темы выполненной работы

Рак шейки матки является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы, а лечение пациенток с инвазивными формами этого заболевания остается до конца не решенной проблемой онкогинекологии.

В течение последних десятилетий повышается уровень заболеваемости среди женщин возрастом до 40 лет, возрастает частота выявления рака шейки матки стадий IB2 – IIIB. По данным эпидемиологических исследований, в 2018 г. среди женщин в возрастной категории 30-39 лет рак шейки матки являлся основной причиной онкологической смертности.

В ряде работ было показано, что неоадъювантная химиотерапия с последующими радикальными операциями позволяет улучшить результаты лечения больных местнораспространенными формами рака шейки матки. Использование химиопрепараторов приводит к значительному уменьшению размеров первичного опухолевого очага, а за счет системного воздействия цитостатиков уменьшается вероятность лимфогенного и гематогенного распространения опухолевого процесса.

Последние несколько лет в литературе развернулась широкая дискуссия, посвященная изучению отдаленных результатов у больных раком шейки матки стадий IB2 – IIIB при использовании различных подходов к лечению. Некоторые авторы показали улучшение показателей выживаемости пациенток при использовании неоадъювантной химиотерапии с последующими радикальными операциями, в других публикациях указывается на лучшие результаты при применении химиолучевой терапии. Проведенные исследования пока не позволили выявить явных преимуществ того или иного подхода к комплексному лечению больных раком шейки матки стадий IB2 - IIIB. В онкологических клиниках Российской Федерации также не существует единого взгляда на выбор оптимальной схемы, в различных сочетаниях применяют лучевую, химиолучевую терапию, радикальные операции.

Современное развитие медицинских технологий предъявляет высокие требования к качеству жизни больных после перенесенных хирургических вмешательств. В связи с этим все большее распространение в онкологии получают эндовидеохирургические технологии. В последние годы проведен ряд исследований, вызвавших широкую дискуссию о несколько худших онкологических результатах лапароскопических радикальных операций при начальных стадиях рака шейки матки по сравнению с «открытыми» хирургическими вмешательствами.

Таким образом, тактика лечения больных раком шейки матки стадий IB2 – IIIB в настоящее время остается предметом дискуссий между

онкогинекологами, радиологами и химиотерапевтами. Не вполне ясны условия применения, критерии эффективности неоадьювантной химиотерапии, оптимальные способы и пути введения цитостатиков. Требуют изучения особенности операций у пациенток после воздействия противоопухолевых лекарственных препаратов. Не определены условия проведения радикальных операций, возможность использования при этом современных видеоэндоскопических технологий.

Все вышеизложенное свидетельствует о том, что проблема лечения больных раком шейки матки стадий IB2 – IIIB является не вполне разработанной, а проводимое исследование эффективности различных вариантов комплексной терапии пациенток – актуальным и современным.

**Связь диссертационной работы с планом соответствующей
отрасли науки**

Тема диссертации Оводенко Д.Л. утверждена на заседании Ученого совета ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (протокол №2 от 03.02.2015 г.) и выполнялась в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова» Минздрава России.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций,
достоверность полученных результатов**

Достаточное количество пациенток, включенных в исследование, сопоставимость исследованных групп больных, длительное время наблюдения позволили провести полноценный статистический анализ. Статистический анализ полученных данных был проведен с использованием современных компьютерных программ.

Применение высокотехнологичного оборудования, высокий современный уровень выполнения морфологических и иммуногистохимических исследований, всесторонний анализ клинических данных, а также результатов лучевых методов исследования свидетельствуют о достоверности полученных результатов.

Выводы диссертационной работы основаны на анализе значительного материала, сформулированы последовательно, отражают содержание исследования, соответствуют его целям и задачам.

Таким образом, достоверность полученных результатов не вызывает сомнений.

Научная новизна исследования

На большом клиническом материале показана эффективность неоадъювантной химиотерапии у больных раком шейки матки стадий IB2 - III. Разработана и научно обоснована стратегия и тактика динамического мониторинга опухолевого процесса при проведении химиотерапии

Проведена сравнительная оценка ближайших и отдаленных результатов неоадъювантной химиотерапии, выполненной с применением внутривенной инфузии цитостатиков и внутриартериальной инфузии с эмболизацией артерий опухоли. Показаны особенности изменения морфометрических и функциональных (особенностей кровотока) характеристик опухолевого процесса при различных вариантах проведения химиотерапии.

Определена эффективность рентгенэндоваскулярных вмешательств, позволяющих использовать внутриартериальный способ введения цитостатиков, реализовать комбинацию системного и локального воздействия на новообразование, добиться снижения локорегионарного распространения опухолевого процесса, воздействуя на возможные отдаленные метастазы.

Проанализирована чувствительность и специфичность методов лучевой диагностики (УЗИ, МРТ) при определении локорегионарного распространения опухолевого процесса у больных местнораспространенным раком шейки матки. Определена эффективность сравнительной экспрессии иммуногистохимических маркеров ki-67 и p16 на биопсийном и операционном материале. На основе оптимизации комплексного применения УЗИ и МРТ и патоморфологического исследования разработаны объективные документированные критерии оценки эффективности неоадъювантной химиотерапии у больных местно-распространенным РШМ в ходе реализации предложенной программы лечения, статистически обоснована стратегия проведения многоэтапного комплексного лечения больных местнораспространенным раком шейки матки.

Впервые на основании анализа эффективности неоадъювантной химиотерапии у больных местнораспространенным раком шейки матки разработаны показания для выполнения радикальных хирургических вмешательств, определены критерии, при которых выполнение радикальных операций нецелесообразно.

Проведен сравнительный анализ технических особенностей и непосредственных патоморфологических результатов радикальных хирургических вмешательств, выполненных с применением лапароскопического доступа и лапаротомии у больных местнораспространенным раком шейки матки после неоадъювантной химиотерапии.

Изучена прогностическая ценность широкой панели иммуногистохимических, молекулярно-генетических маркеров и лучевых методов диагностики рака шейки матки, как критерия эффективности проводимой комплексной терапии.

Дана сравнительная оценка характера, частоты, сроков и степени тяжести осложнений радикальных хирургических вмешательств, выполненных с применением лапароскопического доступа и лапаротомии у пациенток с местнораспространенным раком шейки матки после

неоадъювантной химиотерапии. Установлено, что гистопатологические показатели радикальности лапароскопических расширенных гистерэктомий не уступали таковым при лапаротомных операциях.

Проведена оценка отдаленных результатов у больных местнораспространенным раком шейки матки при использовании различных вариантов комплексного лечения. Медиана наблюдения составила 66 месяцев, максимальный срок наблюдения – 12 лет. Это позволило сравнить количество осложнений, побочных эффектов, качество жизни и оценить отдаленные результаты с целью определения оптимальной тактики при проведении многокомпонентной терапии пациенток.

На основании достаточного количества наблюдений дана оценка результатам применения изучаемых методов обследования и комплексного лечения пациенток и сделаны обоснованные выводы.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов

Теоретическая значимость проведенного исследования заключается в формировании научно обоснованной концепции комплексного лечения больных раком шейки матки стадий IB2 – IIIB. Изучена клиническая эффективность применения различных способов неоадъювантной химиотерапии, предложены методы динамической оценки ближайших и отдаленных результатов лечения пациенток. Исследованы диагностические характеристики клинических и лучевых методов, а также особенностей патогистологических и иммуногистохимических характеристик тканей в оценке 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 неоадъювантной химиотерапии и радикальных

операций. Применение указанного способа позволяет установить точную стадию заболевания, воздействовать на потенциально радиорезистентные клоны опухолевых клеток, в некоторых случаях – сохранить функцию яичников, снизить частоту применения адьювантной лучевой терапии и, в конечном итоге, улучшить не только показатели безрецидивной выживаемости пациенток, но и качество их жизни.

Разработаны и научно обоснованы способы динамического мониторинга опухолевого процесса при реализации предложенных программ комплексного лечения больных раком шейки матки. Усовершенствование способов многократного получения документированной информации в процессе лечения позволило представить объективные критерии оценки эффективности воздействия цитостатиков и определить наличие оптимальных условий для выполнения радикальных операций. Полученные данные свидетельствуют о том, что применение эндовидеохирургической техники у больных раком шейки матки стадий IB2 – IIIB после неоадьювантной химиотерапии позволяет достигать достаточного уровня радикальности операций.

Предлагаемые способы являются воспроизводимыми, не требуют при внедрении в клиническую практику принципиально нового аппаратурного оснащения, позволяют улучшить на 20% показатели общей и безрецидивной выживаемости пациенток.

Таким образом, результаты диссертационного исследования имеют существенное значение как для науки, так и для практического здравоохранения. Разработанные подходы позволяют выбрать оптимальную схему комплексного лечения больных раком шейки матки стадий IB2 – IIIB.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Основные результаты исследования одобрены и внедрены в практику «Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации в виде внутреннего протокола лечения больных раком шейки матки, используются при подготовке специалистов в рамках первичной специализации по специальностям «Акушерство и гинекология», «Онкология» и на циклах повышения квалификации, проводимых на базе НМИЦАГП им. В.И. Кулакова. Результаты исследования могут быть использованы в практической работе онкогинекологических отделений стационаров.

Оценка содержания диссертации

Диссертация оформлена в традиционном стиле, написана хорошим литературным языком, изложена на 233 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, четырех глав собственных данных, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 288 (74 отечественных и 214 зарубежных) источников, и списка сокращений. Работа достаточно наглядно иллюстрирована, содержит 62 таблицы и 46 рисунков.

Диссертация Оводенко Д.Л. посвящена актуальной проблеме современной онкогинекологии.

Цель и задачи исследования сформулированы логично, полученные данные сопоставлены с результатами отечественных и международных исследований. Большой личный вклад автора, широта, глубина исследования и тщательный анализ полученных и статистически обработанных результатов могут свидетельствовать о достоверности полученных

результатов, научных положений и выводов диссертации. Рекомендации дают практикующим врачам полное представление о сути и важности предложений автора. В автореферате представлены все разделы диссертации. Автореферат полностью отражает содержание и выводы диссертации. В печатных работах, опубликованных в ведущих рецензируемых научных журналах, материалы исследования отражены с достаточной полнотой.

Полученные результаты и рекомендации будут использованы в работе всех специалистов, принимающих участие в лечении данной категории больных.

Замечания по диссертационной работе

Сопоставление полученных данных с результатами аналогичных исследований зарубежных авторов могла бы добавить клинической ценности работе.

Принципиальных замечаний по диссертации нет, результаты ее помогут улучшить результаты лечения больных раком шейки матки стадий IB2 – IIIB.

Заключение

Диссертация Оводенко Дмитрия Леонидовича на тему «Неоадъювантная химиотерапия и радикальные операции при раке шейки матки стадий IB2 – IIIB» является самостоятельной законченной научно-квалифицированной работой, который на основании выполненных автором исследований решает крупную проблему улучшения эффективности комплексного лечения больных раком шейки матки стадий IB2 – IIIB. Диссертация соответствует всем требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (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 доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения

искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 –
Онкология.

Отзыв рассмотрен и одобрен на заседании научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 37 от «19» июня 2020 года.

Ведущий научный сотрудник
научного отдела инновационных
методов терапевтической
онкологии и реабилитации,
доктор медицинских наук,
профессор

Ульрих Елена Александровна

Подпись д.м.н., проф. Ульрих Е.А.
«ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь
онкологии им. Н.Н.
Петрова
Минздрава России
кандидат биологических наук



Г.С.Киреева

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
197758, Россия, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом
68

Телефон: (812) 43-99-555
Факс: (812) 596-89-47
E-mail: oncl@rion.spb.ru