

**ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**  
на диссертационную работу Быстрицкой Дарьи Александровны на тему:  
«Факторы прогноза злокачественных трофобластических опухолей»,  
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских  
наук по специальности 14.01.12 – «Онкология»

**Актуальность темы диссертационной работы.**

Диссертационная работа Быстрицкой Д.А. посвящена актуальной и практически важной проблеме клинической онкологии – повышению эффективности лечения больных трофобластическими опухолями. За последнее время достигнуты впечатляющие достижения в лечении таких больных. В частности, в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России накоплен большой и уникальный опыт лечения больных злокачественными трофобластическими опухолями (ЗТО). С 1996 г. в гинекологическом отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России начато современное клиническое исследование по оптимизации диагностики и лечения ЗТО, основанное на мировом опыте. Планирование лечения осуществлялось в соответствии с классификацией ВОЗ (1983 г.), а затем с классификацией FIGO (2003 г.). В результате стандартизации диагностики и лечения ЗТО удалось в 8 раз снизить летальность больных, в 3,5 раза уменьшить частоту резистентности опухоли и в 10 раз уменьшить частоту гистерэктомии у молодых пациенток.

В России крупных научных исследований по современному изучению факторов прогноза ЗТО не проводилось. Не изучалось также значение новых прогностических факторов, таких как: уровень  $\beta$ -ХГ в ликворе у больных с диссеминированными опухолями, уровень плацентарного лактогена (ПЛ) у больных ЗТО. До сих пор нет ранних критериев резистентности опухоли к стандартной химиотерапии (динамические показатели  $\beta$ -ХГ, размеры опухоли и т.д.). В результате клиницисты нередко планируют лечение больных ЗТО в соответствии с клинической стадией, применяют



нестандартные режимы химиотерапии, что способствует развитию резистентности опухоли и значительно ухудшает прогноз заболевания.

Своевременная диагностика и правильное стадирование ЗТО, безусловно крайне важны для оптимизации планирования лечения. Правильное 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.

Таким образом, работа Быстрицкой Дарьи Александровны посвящена одной из актуальных проблем современной клинической онкологии, направленность работы соответствует стратегии развития отечественного здравоохранения, основной целью которого является увеличение продолжительности жизни населения и улучшение качества жизни.

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

На большом клиническом материале автором определены особенности клинического течения, характер и этапность метастазирования опухоли. В работе 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.

Следует особенно подчеркнуть, что назначение больным ЗТО нестандартной ХТ является исключительно "отечественным" стилем. В мировой практике лечение больных ЗТО осуществляется в специализированных трофобластических центрах, оно стандартизировано и его результаты от данного фактора не зависят. 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 стандартным схемам.

#### **Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов по диссертации.**

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.

Достоверность результатов диссертационной работы обеспечена достаточным количеством включенных в исследование больных ЗТО (268 пациенток) высоким методологическим уровнем, использованием современных высокоинформативных методов исследования и адекватных методов статистического анализа. В работу включено 233 больных, получивших лечение в гинекологическом и научно-консультативном



4

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.

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.

Достоверность представленных данных подтверждается также актом проверки первичного материала от 21.12.2018 года.

### **Содержание и оформление диссертации.**

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 лаконично. Диссертация содержит 87 таблиц. Список литературы включает 151 источник, из них 5 отечественных и 146 зарубежных.

В главе «Введение» диссертантом 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



5

сформулированы автором корректно и грамотно, логично вытекают из цели работы.

В главе I «Обзор литературы» представлен анализ отечественных и зарубежных источников по рассматриваемой теме. В этой главе освещена история формирования научных взглядов на проблему ЗТО, современные представления об этиологии, патогенезе, классификации, методах лечения, 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 диссертанта. Глава написана подробно, разбита на разделы и содержит соответствующее количество таблиц. В ней автор отразил средний возраст больных, изучил их гинекологический анамнез, исход предшествующей беременности, средний исходный уровень р-ХГ и плацентарного лактогена (ПЛ), 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 возрасала 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, которая озаглавлена «Факторы прогноза с низким риском развития резистентности» проведён детальный анализ клинических и лабораторных показателей, имеющих клиническое значение для прогнозирования течения заболевания у данной категории больных. Большое 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 итога 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.

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 содержания автореферата содержанию диссертации**

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с требованиями ВАК и полностью отражает основные положения диссертационной работы.

#### **Значимость для медицинской науки и практики полученных автором диссертации результатов.**

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



## **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.**

Результаты диссертационной работы необходимо рекомендовать к применению в научно-исследовательских институтах онкологического профиля и тробластических центрах страны, а также везде, куда могут обращаться пациентки с подобным заболеванием в нашей стране.

Основные результаты диссертационной работы Быстрицкой Д.А. успешно внедрены в работу Института клинической онкологии ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России

Результаты исследования могут быть рекомендованы к использованию в качестве обучающего материала в учебных курсах на кафедрах онкологии медицинских ВУЗов и для практикующих врачей.

## **Характеристика публикаций автора по теме диссертации.**

По теме опубликовано 5 научных работ, в том числе 3 статьи – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

## **Личный вклад соискателя.**

Автором лично поведен аналитический обзор литературы, разработан дизайн исследования, набор материала исследования, проведен сбор и статистическая обработка, анализ и интерпретация полученных данных и их оформления в виде представленной диссертации.

Принципиальных замечаний к работе нет.

## **Заключение**


Таким образом, несомненная актуальность, научная новизна, практическая значимость, высокий методологический уровень,



достоверность выводов и положений, изложенных в работе, позволяют заключить, что диссертация Быстрицкой Дарьи Александровны «Факторы прогноза злокачественных трофобластических опухолей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – «Онкология», является законченным научно-квалификационным трудом, посвященным одной из наиболее важных задач современной медицины – лечению больных ЗТО. Диссертация по своей актуальности, объему выполненных исследований, новизне полученных данных, теоретической и практической значимости соответствует требованиям п. 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени.

Официальный оппонент  
 Доктор медицинских наук, профессор,  
 заслуженный врач России, лауреат  
 государственной премии России

Б.О. Толокнов

*Толокнов Борис Олегович* 

- фото М.О.

Российская Федерация

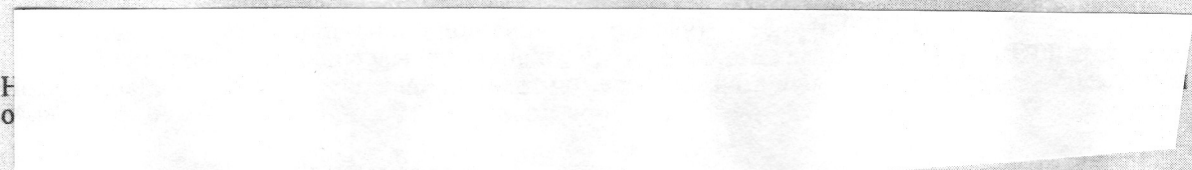
Город Голицыно Одинцовского района Московской области

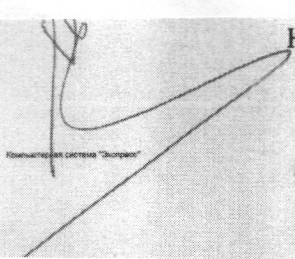
Семнадцатого апреля две тысячи двадцатого года

Я, Иванова Наталья Борисовна, нотариус Одинцовского нотариального округа Московской области, свидетельствую подлинность подписи Толокнова Бориса Олеговича.

Подпись сделана в моем присутствии.  
 Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 50/594-п/50-2020-4-450.



  
 Н.Б.Иванова