

В Диссертационный совет Д001.017.01
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.
Блохина» Минздрава России

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 ДИССЕРТАЦИИ

Рецензируемая работа посвящена редкому заболеванию, поражающему женщин преимущественно репродуктивного возраста – трофобластической опухоли. К отличительным чертам этой опухоли относятся: высокая злокачественность, быстрое отдаленное метастазирование и при этом высокая частота излечения посредством химиотерапии даже при наличии отдаленных метастазов. После излечения сохраняется репродуктивная функция у абсолютного большинства молодых женщин. 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 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России накоплен большой и уникальный опыт. Так, до 1996 г. лечение больных злокачественными трофобластическими опухолями (ЗТО) планировалось в соответствии с клинической стадией заболевания. Стандартных режимов не было. Все клинические разработки осуществлялись силами гинекологического отделения и отделения химиотерапии. Результаты оставались недостаточно высокими: до 30% первичных больных погибали от прогрессирования заболевания. 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 β -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 β -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.

Таким образом, своевременная диагностика и правильное стадирование ЗТО, 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.

Вышеизложенные факты обосновывают острую необходимость и своевременность данного исследования.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА, ОБОСНОВАННОСТЬ И ДОСТОВЕРНОСТЬ НАУЧНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ, ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ, СФОРМУЛИРОВАННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ

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

Следует особенно подчеркнуть, что назначение больным ЗТО нестандартной ХТ является исключительно "отечественным" стилем. В мировой практике лечение больных ЗТО осуществляется в специализированных тробластических 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.

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. Методология и качество статистической обработки не вызывает никаких нареканий. Внутреннее единство работы прослеживается во всех ее разделах, начиная от формулировки актуальности, цели и задач исследования и заканчивая выводами, которые полностью соответствуют задачам, закономерно вытекают из материалов работы и обозначают достижение её цели.

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

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ 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.

СООТВЕТСТВИЕ СОДЕРЖАНИЯ ДИССЕРТАЦИИ УКАЗАННОЙ СПЕЦИАЛЬНОСТИ

Диссертация состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, а также списка литературы, содержащего 151 источник. Общий объем работы 144 страницы, включая 87 таблиц.

Во введении автор обосновывает актуальность исследования и формирует поставленную для решения цель и задачи. Приведены статистические данные о заболеваемости и результатах лечения злокачественных трофобластических опухолей в различных странах мира. Задачи сформулированы автором корректно и грамотно, логично вытекают из цели работы. Научно-практическая значимость и новизна полученных данных не вызывает сомнений.

Глава I названа автором «Обзор литературы», в которой 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.

Глава II посвящена клинической характеристике больных и применяемым методам исследования. Автор отмечает, что в основу работы положены результаты ретроспективного анализа лечения 233 больных ЗТО, получавших лечение в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» в период с 1996 по 2011 годы. Кроме этого, выполнен проспективный анализ историй болезни 36 больных, получавших лечение в 2011-2013 годах. Подробно приведены критерии постановки диагноза, алгоритм обследования и лечения больных. Следует подробное описание кодификатора, используемых статистических программ.

Глава III названа «Результаты исследования». В ней автор отражает средний возраст больных, изучен их гинекологический анамнез, исход предшествующей беременности, средний исходный уровень р-ХГ и

плацентарного лактогена (ПЛ), локализация 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, 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 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.

Четвёртая глава 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 пятой главе 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.

В конце главы приведены клинические рекомендации по оптимизации лечения больных ЗТО.

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

СООТВЕТСТВИЕ СОДЕРЖАНИЯ АВТОРЕФЕРАТА СОДЕРЖАНИЮ ДИССЕРТАЦИИ

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации. Материалы диссертационных исследований изложены в полном объеме в 3 научных статьях, все статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных перечнем ВАК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа Быстрицкой Д.А. «Факторы прогноза злокачественных трофобластических опухолей» является

самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием, выполненным на современном методическом уровне. Диссертационная работа посвящена актуальной теме, имеет важное научно-практическое значение и отвечает 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 (14. 01.12 – онкология), профессор, ведущий научный сотрудник отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

А.Ф. Урманчеева

«27» апреля 2020 г.

Подпись профессора Урманчевой А.Ф.
“заверяю”

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,
кандидат биологических наук



Г.С.Киреева

«27» апреля 2020 г.

197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68
+7-921-946-47-88
adaurm@mail.ru