

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора
Максимова Сергея Яновича на диссертационную работу аспиранта ГОУ
«Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали
иби Сино» Мухамади Нилуфари Зокир на тему: «Особенности
клинического течения, диагностики и лечения рака тела матки в регионе
высокой рождаемости» представленной на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6 – Онкология,
лучевая терапия

Актуальность темы выполненной работы

Рак тела матки (РТМ) является шестым наиболее распространенным
злокачественным заболеванием в мире. В странах с высоким уровнем дохода
заболеваемость РТМ выше (11,1 на 100 000 женщин) по сравнению со
странами с низким уровнем ресурсов (3,3 на 100 000 женщин).
Распространенность РТМ, как известно, увеличивается в более старшем
возрасте и среди женщин с ожирением. 75% случаев РТМ возникает у женщин
в постменопаузе со средним возрастом 70 лет. Пятилетняя выживаемость РТМ
варьирует в зависимости от стадии рака от 96% на ранних стадиях до 17% на
инвазивной стадии. В связи с этим в различных исследованиях оценивали
скрининг, диагностику и лечение РТМ. Сообщалось о различных показателях
выживаемости, прогнозе и частоте рецидивов при использовании различных
методов лечения. Лапаротомия и лапароскопическая радикальная
гистерэктомия в настоящее время являются двумя наиболее
распространенными хирургическими методами лечения РТМ. Только
хирургическое вмешательство обычно приводит к излечению пациентов с
РТМ, но рецидивы все же возможны. По данным различных авторов частота
рецидивов составляет 4,8% при I стадии и 17,6% II стадии у пациентов с РТМ,
которые получали только хирургическое лечение. Более того, прогноз
рецидива РТМ намного хуже, медиана выживаемости составляет менее 12
месяцев. Тем не менее, частота рецидивов значительно увеличивается на

поздних стадиях заболевания или на ранних стадиях заболевания с признаками высокого риска рецидива. Чтобы снизить частоту рецидивов, различные адъювантные методы лечения были протестированы и подвержены клиническим испытаниям. В настоящее время показания к адъювантной лучевой терапии основываются на наличии факторов риска. Заболевание низкого риска (стадия I, степень дифференцировки опухоли 1 или 2 без инвазии миометрия или с поверхностной инвазией) не требует адъювантной лучевой терапии.

Таким образом гинекологические виды рака, особенно РТМ, ложатся огромным бременем на системы здравоохранения в различных странах. К сожалению, несбалансированное питание и образ жизни жителей стран с высоким уровнем дохода начали распространяться по всему миру, что привело к росту заболеваемости РТМ в странах со средним и низким уровнем ресурсов. В связи с этим в регионе высокой рождаемости, каковым является Республика Таджикистан, изучение особенностей клинического течения, результатов диагностики и лечения РТМ с оценкой выживаемости и качества жизни до и после лечения в зависимости от паритета является актуальным и своевременным.

Объективность и достоверность полученных данных

В диссертационной работе автором обобщены данные комплексного обследования и лечения 218 больных РТМ в зависимости от паритета, определены информативность различных методов диагностики в регионе высокой рождаемости, а также оценены результаты лечения, выживаемость и качество жизни пациентов. Все пациенты находились на обследовании и лечении в «Республиканском онкологическом научном центре» МЗ и СЗН РТ за период с 2007 по 2019 гг. Диагностический комплекс включал клинико-лабораторные, цитологические, гистологические и инструментальные исследования. Большой массив обработанных данных пациентов с применением адекватных статистических методик позволяет считать полученные автором результаты достоверными. Выдвигаемые в работе

научные положения, выводы и практические рекомендации обоснованы, имеют логичную взаимосвязь с поставленными задачами и результатами проведенной работы.

Научная новизна и значимость результатов для практического здравоохранения

Автором изучены клиническое течение и морфологическая структура РТМ в зависимости от паритета. Проанализировано состояние оказания специализированной онкологической помощи больным РТМ, установлен удельный вес РТМ в структуре злокачественных новообразований органов репродуктивной системы (ЗНОРС) и гениталий.

Проведенное исследование еще раз подтверждает, что в патогенезе развития РТМ нейроэндокринно-обменные заболевания (ожирение, гипертоническая болезнь, сахарный диабет) имеют первостепенное значение.

Определены информативность и чувствительность лучевых методов диагностики УЗИ и МРТ в степени распространенности опухолевого процесса. Оценены результаты лечения, изучена выживаемость больных РТМ, а также дана оценка качеству жизни больных до и после лечения. Доказано, что наличие метаболического синдрома оказывает негативное влияние на качество жизни больных как в группе многорожавших, так и малорожавших женщин РТМ.

Внедрение результатов исследования в клиническую практику, апробация работы и публикации

Основные результаты настоящего исследования доложены на: XII научно-практической конференции молодых учёных и студентов с международным участием (Душанбе, 2017), XIII научно-практической конференции молодых учёных и студентов с международным участием, посвященной «Году развития туризма и народных ремесел» (Душанбе, 2018), XV научно-практической конференции «Актуальные проблемы профилактики, скрининга и канцер-регистра злокачественных новообразований» (Узбекистан, Фергана, 2018), 66-й годичной научно-

практической конференции ГОУ Таджикский государственный медицинский университет (ТГМУ) им. Абуали ибни Сино с международным участием (Душанбе, 2018), Первой Бухарской международной конференции студентов-медиков и молодежи (Бухара, 2019), научно-практической конференции онкологов РТ «Современные подходы в диагностике и лечении злокачественных новообразований в РТ» (Куляб, 2019), XI Съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (Казань, 2020), XV международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Современные проблемы и перспективные направления инновационного развития науки» (Душанбе, 2020), научно-практической конференции Научно-исследовательского института (НИИ) акушерства, гинекологии и перинатологии «Современные аспекты сохранения и восстановления репродуктивной функции» (Душанбе, 2020), XII съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (Москва, 2021).

Результаты проведенных исследований внедрены в практическую деятельность отделения опухолей репродуктивной системы женщин ГУ «РОНЦ» МЗ СЗН РТ, областных онкологических центров республики, гинекологических отделений НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии, родильных домов города Душанбе. Материалы работы используются в чтении лекций и практических занятий студентам на кафедре онкологии ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино и ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан (ИПО в СЗ РТ)».

Структура и содержание диссертации

Структура диссертации представлена в традиционном стиле и изложена на 150 страницах. Состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материал и методы исследования, 2 глав, посвященных результатам собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. В список используемой литературы включены 216 источников, из них 62 отечественных и 154 зарубежных. Работа иллюстрирована 26 рисунками и 36 таблицами.

Во введении автор на основании критического анализа работ отечественных и зарубежных авторов обосновывает проведение исследования по изучению клинического течения, диагностики, результатов лечения, выживаемости и качества жизни больных с РТМ в зависимости от паритета.

В **обзоре литературы** диссертант рассматривает важнейшие эпидемиологические аспекты распространенности, факторов риска, клиническое течение, современные методы диагностики и лечения, выживаемость, а также качества жизни больных раком тела матки. Приведены результаты исследования зарубежных и отечественных специалистов, включая самые последние публикации. Литературные источники за последние 5 лет составляют более 70%.

Во **второй главе** автор описывает собственный клинический материал. В материал исследования включены 218 пациентов доказанным диагнозом РТМ. Все больные в зависимости от паритета были разделены на три клинические группы: многорожавшие ($n=101$), малорожавшие ($n=84$) и бесплодие ($n=33$). Подвергнуты анализу протоколы лучевых методов диагностики (УЗИ, рентгенография легких, компьютерная томография (КТ), МРТ), морфологических и цитологических методов исследования, протоколы оперативных вмешательств, химиотерапии и лучевой терапии РТМ. Для статистической обработки клинического материала диссертантом применены современные программы и методы.

Третья глава посвящена результатам собственного исследования: оценке состояния онкологической помощи больным РТМ на основе анализа отчетных статистических форм по онкологии №7 и №35 за 2002 – 2020 гг. Согласно анализу отчетных форм №7 и 35 в республике основной контингент формируется из пациенток со ЗНО молочной железы – 28%, шейки матки – 17,1%, яичников – 6,2%, тела матки – 5,8%, лимфоидной и кроветворной системы (ЗНЛКС) – 5,2%, кожи – 5%, желудка – 3,4%, прямой кишки – 2,2%, что составило – 73%. Остальные 27% составили редкие формы ЗНО. В динамике распространенности РТМ с 2010 по 2020 гг. наблюдается

динамический его рост, обусловленный ростом заболеваемости и увеличением продолжительности жизни населения. Распространенность РТМ за последние 10 лет возросла в 2,3 раза и составила – 16,3 на 100 тыс. женского населения. Имеет место также рост абсолютного числа больных более чем в 2 раза. Показатель одногодичной летальности больных значительно снизился от 24,4% до 12,8%, что указывает на улучшение доступа больных к специальным методам лечения, а также увеличение количества больных, завершивших лечение без нарушения режима и ритма.

Автором проведена комплексная оценка основных клинико-анамнестических (возраст, наличие сопутствующей генитальной и экстрагенитальной патологии, возраст менархе, возраст менопаузы и ее длительность, отягощенная наследственность по злокачественным опухолям и др.), а также клинико-морфологических данных (стадии заболевания с оценкой глубины инвазии, распространения опухоли в цервикальный канал, гистотип и степень дифференцировки опухоли) в зависимости от паритета у 218 больных с морфологически верифицированным диагнозом РТМ, получивших лечение в ГУ «РОНЦ» МЗСЗН РТ с 2007 по 2019 гг. Исходя из этого, больные разделены на 3 группы: По данным обращаемости в онкологический центр среди 218 больных РТМ удельный вес многорожавших (МНР) женщин составил – 101 (46,3%), малорожавшие (МЛР) – 84 (38,5%), с первичным бесплодием – 33 (15,1%) случая. В 70% случаях РТМ диагностируется в I-II стадии, по морфологической структуре опухоли преобладает эндометриоидная аденокарцинома (80%), однако в группе многорожавших больных чаще установлены редкие и агрессивные формы заболевания – 8,9%, чем в других группах. По степени дифференцировки опухоли во всех группах преобладали умеренно-дифференцированная аденокарцинома – G2 (67,6%) и 74% больных РТМ по совокупности неблагоприятных факторов прогноза оказались в группе высокого риска по прогрессированию заболевания после лечения. Прогностически значимыми оказались такие факторы, как возраст больной, возраст менопаузы,

длительность менопаузы, глубина инвазии опухоли в мышечный слой, суммарная очаговая доза от ТГТ, длительность гормонотерапии. В дооперационной диагностике РТМ чувствительность УЗИ варьирует от 60 до 67,5%, а чувствительность МРТ в плане определения степени инвазии опухоли в мышечный слой составляет от 60-91%. Анализ и изучение анамнеза позволила автору выявить, что до поступления в онкологическое учреждение у 87 (39,9%) больных имели место различные диагностические и тактические ошибки, допущенные врачами разного профиля, учет которого, позволит повысить онкологическую настороженность врачей и качество оказываемой медицинской помощи.

В четвертой главе приведены результаты оценки выживаемости и качества жизни больных РТМ. Анализ выживаемости больных РТМ в регионе высокой рождаемости по методу Каплан-Майер показал, что более 18 месяцев после лечения оставались живы 82% больных и более 36 месяцев живы 72%. Через 60 месяцев после лечения живы 55%, по истечению 85 месяцев живы 48% больных. Через 70 месяцев после лечения умерло 48% и по истечению 90 месяцев умерло 36% больных РТМ. Выживаемость больных РТМ зависит не только от стадии заболевания и методов терапии, но и на показатели выживаемости оказывают влияние паритет и сопутствующая экстрагенитальная патология, как метаболический синдром. Наиболее низкие показатели выживаемости отмечаются в группе малорожавших больных РТМ с метаболическим синдромом, наилучшие показатели в группе многожавших без метаболического синдрома, хотя разница оказалась статистически не достоверной.

Оценка качества жизни проводилась до начала и спустя 6 месяцев и более после окончания специального лечения у 96 больных РТМ в двух группах: многожавших и малорожавших больных РТМ. Для оценки качества жизни автором были применены опросники EORTCQLQ-30, QLQEN24. Согласно опроснику QLQ30, более лучшие показатели ОСЗ были в группах мало и многожавших женщин без МС (по 83 балла соответственно).

Уровень КЖ согласно шкалам ФФ, КФ, СФ и ОСЗ статистически значимо был выше в группе многорожавших без МС. Применение опросника QLQ-EN24 выявило, что интерес к половой жизни и сексуальную активность сохранили многорожавшие пациентки без МС, и в тоже время малорожавшие пациентки без МС указывали на потерю своей женственности и привлекательности. А на дизурические расстройства чаще жаловались многорожавшие пациентки с МС. Уровень КЖ по всем параметрам был выше в группе многорожавших женщин без МС.

Заключение написано традиционно в виде обсуждения собственных данных с данными отечественных и зарубежных исследователей.

Автором проделана достаточно трудоемкая работа, получены важные в теоретическом и практическом отношении результаты, которые грамотно проанализированы и изложены.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным задачам, вытекают из материалов работы.

Диссертация представляет собой завершенную научную работу, написано грамотно с достаточным количеством иллюстративного материала, вызывает несомненный интерес среди гинекологов и онкогинекологов.

Существенных замечаний по содержанию и тексту диссертации нет.

Заключение

Таким образом, по актуальности, глубине исследования, методическим подходам к проведению исследования, научной новизне и научно-практической значимости полученных результатов диссертационная работа аспиранта кафедры онкологии и лучевой диагностики ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино» Мухамади Нилуфари Зокир **«Особенности клинического течения, диагностики и лечения рака тела матки в регионе высокой рождаемости»**, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Умаровой С.Г. является самостоятельной, законченной научной

квалификационной работой, которая, на основании выполненных автором исследований, улучшает результаты диагностики и лечения рака тела матки.

Диссертационная работа соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г., №842 9в ред. Постановления правительства РФ от 21.04.16 №335 и от 02.08.2016 №748, 01.10.2018 №1168, в ред. От 11.09.2021), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор достоин присуждения искомой учёной степени по специальности 3.1.6 Онкология, лучевая терапия.

Даю согласие на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных

Официальный оппонент

Заведующий гинекологическим отделением

ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический

научно-практический центр специализированных видов

медицинской помощи (онкологический)» им. Н.П. Напалкова

доктор медицинских наук, профессор



С.Я. Максимов

«30» августа 2023 г.

+7(812)573-91-31

E-mail: nponkcentr@zdrav.spb.ru

197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный,

ул. Ленинградская, д.68, литера А.

Подпись проф. Максимова С.Я. заверяю

Заместитель директора Центра, к.м.н.



В.В. Егоренков