

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора кафедры онкологии Протасовой Анны Эдуардовной на диссертационную работу аспиранта ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибн 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 проблемы.

Рак тела матки (РТМ) многие десятилетия лидирует среди гинекологических злокачественных опухолей. В общей структуре онкологической заболеваемости женщин во многих странах РТМ занимает третье место, уступая только раку молочной железы и злокачественным новообразованиям кожи (кроме меланомы). Популяционные регистры отмечают неуклонный рост показателей заболеваемости и не снижающуюся смертность пациентов от РТМ. Согласно последним данным GLOBOCAN, РТМ занимает второе место в мире. В 2020 г. было зарегистрировано 417 000 новых случаев РТМ и 97 000 смертей. Средний возраст заболевших РТМ 63,4 года.

Дуалистическая модель развития рака эндометрия, предложенная Я.В. Бохманом, выделяет 2 патогенетических типа рака эндометрия (РЭ):

I тип (эндометриоидный) составляет 80% опухолей, развивается у женщин более молодого возраста на фоне длительной гиперэстрогении и гиперплазии эндометрия. Эта группа пациентов часто имеет коморбидный фон и страдает ожирением, сахарным диабетом, гипертонической болезнью, у них возможны эстроген-секретирующие опухоли яичника или синдром поликистозных яичников. Опухоли I патогенетического варианта, как правило, высокодифференцированные, имеют более благоприятный прогноз.

II тип (не эндометриоидный) представлен низкодифференцированными формами опухоли, которые имеют менее благоприятный прогноз, возникают в более старших возрастных группах без признаков гиперэстрогении, на фоне атрофии эндометрия.

Примерно у 80% больных РЭ диагностируют эндометриоидную аденокарциному.

К глобальным факторам риска развития РТМ относятся: повышенный уровень эстрогенов (ожирение, сахарный диабет 2 типа, высокое содержание жиров в пище), ранний возраст менархе, отсутствие беременностей, поздний климакс; синдром Линча – 5%; возраст старше 55 лет; больные раком молочной железы, принимающие тамоксифен.

Известно, что ожирение является значимым фактором риска развития РТМ, а атрибутивная доля избыточной массы тела в развитии РТМ составляет 54%. Рост заболеваемости РТМ во многих странах мира связан с пандемией ожирения, с изменением женских репродуктивных моделей (снижение рождаемости, отказ от лактации и др.), а также с улучшением выявления заболевания среди населения и совершенствованием диагностики у женщин в постменопаузальном периоде при основном симптоме РТМ – кровотечение в постменопаузе. Однако у больных с ожирением РТМ диагностируется раньше, имеет чаще эндометриоидный подтип.

Объединение этих факторов риска в многовариантных моделях прогнозирования может помочь выявить женщин в общей популяции с более высоким риском развития РТМ.

В настоящее время по данным Европейской ассоциации онкогинекологов нет методов эффективного скрининга РЭ и для популяции, и для бессимптомных женщин с ожирением, с синдромом поликистозных яичников, сахарным диабетом 2 типа, бесплодием и поздней менопаузой.

Атипическая гиперплазия эндометрия является признанным предраком наиболее распространенного типа РТМ (эндометриоидного), и ее

обнаружение и лечение дает возможность профилактики инвазивного процесса.

5% случаев РТМ встречаются у пациенток младше 40 лет, проявляются различными вариантами нарушения менструального цикла. 90% случаев диагностируются у пациенток старше 50 лет.

Патогномоничным клиническим симптом РЭ является кровотечение в постменопаузе. Аномальные маточные кровотечения требуют исключения РЭ и эндометриоидной интраэпителиальной неоплазии, которая значительно повышает (до 59%) риск развития рака эндометрия, у пациентов репродуктивного возраста.

Бессимптомное течение РЭ встречается крайне редко, а подозрение на заболевание устанавливается по ультразвуковым признакам, показаниям к гистероскопии, гистерорезектоскопии или аспирационной биопсии эндометрия с последующим морфологическим исследованием.

В Таджикистане, где сохраняется высокий уровень рождаемости, по данным официальной статистики, ежегодно выявляются более 100 новых случаев РТМ, более половины которых (52,3%) приходится на долю многорожавших женщин. По определению ВОЗ многорожавшими считаются женщины, имевшие в анамнезе 4 и более родов. По результатам ранее проведенных исследований в республике, РТМ в возрасте 55-64 года среди женщин занимает третье место (14,0%), а в возрастных группах 35-44, 45-54, 65 лет и старше данная патология занимает четвертое место. Наблюдается тенденция к росту заболеваемости среди женщин более молодого возраста (25-34 года) – темп прироста составил 26,7%.

Согласно результатам медико-демографических исследований, проведенных в Республике Таджикистан (РТ) в 2012 и 2015 гг., наблюдался рост ожирения у женщин страны с 27% до 38%, продолжается неуклонный рост показателей заболеваемости РТМ.

Рак эндометрия относят к гормонально-зависимым опухолям и в 82,6% случаев заболевание сопровождается метаболическим синдромом. Наличие метаболического синдрома у данной категории больных сопряжено с высоким риском осложнений и неполным выполнением стандарта лечения, что значительно повышает частоту неблагоприятного исхода болезни и снижение выживаемости.

Построение вертикально интегрированной медицинской информационной системы по учету распространенности онкологических заболеваний, их структуры, стадий и выживаемости больных обеспечит объективизацию результатов поиска значимых факторов риска развития РТМ в Республике Таджикистан, повышение онкологической настороженности врачей и населения, своевременная диагностика атипической гиперплазии эндометрия, начальных стадий РТМ и их эффективное лечения.

Объективность и достоверность полученных данных

Диссертационная работа Мухамади Н.З. основана на оценке состояния оказания специализированной онкологической помощи больным РТМ и на анализе данных пациентов с установленным диагнозом РТМ, находившихся на обследовании и лечении в зависимости от паритета.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций не вызывает сомнений. Они базируются на полученных научно-обоснованных результатах собственных исследований, достаточным объемом материала. Проанализирована первичная медицинская документация (амбулаторная медицинская карта и истории болезни пациентов, индивидуальные карты пациентов, письменное согласие на проведение ряда инструментальных методов исследования). Полученные результаты, представленные в письменном реестре, включены в электронную базу данных и картотеки. Лабораторные результаты представлены в письменном виде (журналы регистрации) и в виде электронного носителя. Результаты и их

достоверность подкреплены достаточным объемом материала исследования, публикациями и статистической обработкой данных.

Научная новизна и значимость результатов для практического здравоохранения

Диссертационная работа Мухамади Нилуфари Зокир отвечает критерию научной новизны.

Впервые в регионе высокой рождаемости дана оценка состоянию оказания специализированной онкологической помощи больным РТМ, установлен удельный вес впервые заболевших в структуре злокачественных новообразований органов репродуктивной системы. За последние 10 лет зарегистрирован неуклонный рост заболеваемости женщин в пре- и постменопаузальном периоде с тенденцией к омоложению в группе малорожавших и женщин с установленным диагнозом первичного бесплодия. Установлено, что в регионе высокой рождаемости больные РТМ представлены преимущественно многорожавшими женщинами.

Проведенное исследование подтверждает, что в патогенезе развития РТМ значимое место занимают такие болезни как ожирение, сахарный диабет 2 типа и гипертоническая болезнь.

Изучены особенности клинического течения заболевания в зависимости от паритета, возраста, морфологической структуры опухоли и стадии заболевания.

Установлено, что РТМ у многорожавших женщин достоверно чаще развивается на фоне сопутствующей патологии женской репродуктивной системы - хронического воспалительного процесса придатков матки, аденомиоза и наружного генитального эндометриоза.

Дана оценка чувствительности лучевых методов диагностики (ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансная томография (МРТ)) в оценки степени распространенности опухолевого процесса.

Впервые в республике Таджикистан, Мухамади Нилуфари Зокир проанализировала результаты лечения, изучила выживаемость больных РТМ,

а также дала оценку качества жизни пациентов до и после лечения. Доказано, что наличие метаболического синдрома оказывает негативное влияние на качество жизни больных как в группе многорожавших, так и среди малорожавших женщин РТМ.

Внедрения 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 г.), XIII научно-практической конференции молодых учёных и студентов с международным участием, посвященной «Году развития туризма и народных ремесел» (Душанбе, 2018 г.), XV научно-практической конференции «Актуальные проблемы профилактики, скрининга и канцер-регистра злокачественных новообразований» (Узбекистан, Фергана, 2018 г.), 66-й ежегодной научно-практической конференции ГОУ Таджикский государственный медицинский университет (ТГМУ) им. Абуали ибни Сино с международным участием (Душанбе, 2018 г.), Первой Бухарской международной конференции студентов-медиков и молодежи (Бухара, 2019 г.), научно-практической конференции онкологов РТ «Современные подходы в диагностике и лечении злокачественных новообразований в РТ» (Куляб, 2019 г.), XI Съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (Казань, 2020 г.), XV международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Современные проблемы и перспективные направления инновационного развития науки» (Душанбе, 2020 г.), научно-практической конференции Научно-исследовательского института (НИИ) акушерства, гинекологии и перинатологии «Современные аспекты сохранения и восстановления репродуктивной функции» (Душанбе, 2020 г.), XII съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (Москва, 2021 г.).

Результаты проведенных исследований внедрены в практическую деятельность отделения опухолей органов 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 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

Диссертационное исследование представлено в традиционном стиле и изложено на 150 страницах. Состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материал и методы исследования, 2 глав 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 четко отражены актуальность проблемы, научная новизна и практическая значимость полученных результатов, сформулированы конкретные задачи исследования.

Глава 1 - обзор литературы - представлена результатами анализа современных данных эпидемиологии, медико-социальной значимости, патогенеза, факторов риска, прогноза и лечения РТМ, а также показателей выживаемости и оценки качества жизни больных. Обзор литературы читается с интересом, удачно использованы источники отечественной и зарубежной литературы, включая самые последние публикации.

Глава 2 «Материал и методы исследования» содержит детальную характеристику клинического материала. Представлены основные методики исследования.

На первом этапе проведен анализ отчетных статистических форм по онкологии №7 и №35 за 2002 – 2020 гг. больных РТМ в РТ, который одержит детальную характеристику клинического материала.

Следующий этап включал исследование 218 больных, с установленным диагнозом РТМ, находившихся на обследовании и лечении в ГУ «Республиканский онкологический научный центр» МЗ СЗН РТ за период с 2007 по 2019 гг. Все больные в зависимости от паритета были разделены на группы: многорожавшие, малорожавшие и с установленным диагнозом первичного бесплодия. Также подвергнуты анализу протоколы лучевых методов диагностики (ультразвуковое исследование, рентгенография органов грудной клетки, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография), морфологических и цитологических методов исследования, протоколы хирургических вмешательств, химиотерапии и лучевой терапии. Заключаящим этапом работы явилось оценка показателей выживаемости и качества жизни больных РТМ.

Статистическая обработка клинического материала проведена методом общей и корреляционной статистики.

Общее состояние больных оценивалась по шкале Карновского и EGOG (ВОЗ). Эффективность лечения - с использованием шкалы RECIST и степени патоморфоза. Выживаемость рассчитывалась по методу Каплан-Майера.

Опросники QLQ-30, QLQEN24 использовались для оценки качества жизни больных.

Статистическая обработка материала выполнялась с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft, USA).

В главе 3 представлен анализ отчетных статистических форм по онкологии №7 и №35 за 2002 – 2020 гг. больных РТМ в РТ, а также результаты исследование 218 больных, с установленным диагнозом РТМ, находившихся на обследовании и лечении в ГУ «Республиканский онкологический научный центр» МЗ СЗН РТ за период с 2007 по 2019 гг.

Результаты анализа показали, что в структуре онкологической заболеваемости женщин РТ РТМ занимает 4 место с удельным весом 5,8%. За последние 10 лет в структуре злокачественных новообразований органов репродуктивной системы РТМ также занял четвертое место с удельным весом 10,4%, а в структуре гинекологического рака - третье место – 18,7%, уступив раку шейки матки и злокачественным опухолям яичника.

Результаты исследования 218 пациентов с диагнозом РТМ показал, что в РТ больные РТМ представлены преимущественно многорожавшими женщинами - 46,3%, менопаузального возраста – 65,1%, со средним возрастом заболевших 55,7 лет и пиком заболеваемости в возрастных группах 50-59 лет – 45,4%. Тенденция к омоложению заболевания отмечается среди малорожавших и женщин с установленным диагнозом первичного бесплодия. РТМ у многорожавших женщин развился на фоне сопутствующей экстрагенитальной и гинекологической патологии, а основными клиническими проявлениями РТМ у 81,6% являлись аномальные маточные кровотечения. В 53,2% случаях РТМ диагностирован во II стадии распространения заболевания, по морфологической структуре в 81,1% случаях верифицирована эндометриальная аденокарцинома, умеренно дифференцированная - G2 у 67,6% больных.

Чувствительность диагностического УЗИ РТМ на дооперационном этапе варьирует от 60 до 67,5%, что несколько ниже представленных литературных данных.

Наибольшую чувствительность в плане определения степени инвазии опухоли в миометрий показал метод МРТ, составив 60-91%.

Глава 4 посвящена результатам анализа показателей выживаемости и оценки качества жизни больных РТМ. Анализ выживаемости больных РТМ в регионе высокой рождаемости по методу Каплан-Майера показал, что выживаемость больных РТМ зависит не только от стадии заболевания и методов терапии, но и от паритета и сопутствующей экстрагенитальной патологии (ожирение, сахарный диабет 2 типа, гипертоническая болезнь).

Наиболее низкие показатели выживаемости отмечаются в группе малорожавших больных РТМ с метаболическим синдромом. В группе многорожавших пациентов без метаболического синдрома, показатели выживаемости были выше, хотя разница оказалась статистически не достоверной.

Проведенное исследование по качеству жизни больных РТМ впервые установило, что согласно опроснику QLQ30 показатели общего состояния здоровья значительно лучше в группах мало - и многорожавших женщин без метаболического синдрома (по 83 балла соответственно). При применении опросника QLQ-EN24 выявлено, что интерес к половой жизни и сексуальную активность сохранили многорожавшие пациентки без метаболического синдрома, и в тоже время малорожавшие пациентки без метаболического синдрома указывали на потерю своей женственности и привлекательности. На дизурические расстройства чаще жаловались многорожавшие пациентки с метаболическим синдромом.

В заключении диссертант суммирует, всесторонне анализирует и оценивает результаты собственного исследования, сопоставляет с данными литературы последних лет и обосновывает их научно-практическую значимость.

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из поставленных диссертантом задач.

Существенных замечаний по содержанию и тексту диссертации нет.

Заключение

Таким образом, по актуальности, глубине исследования, методическим подходам к проведению научной работы, высокому уровню новизны 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 по

специальности 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия, 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 повышение эффективности лечения рака тела матки. соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г., №842 в 9 ред. Постановления правительства РФ от 21.04.16 №335 и от 02.08.2016 г. №748, 01.10.2018 г. №1168, в ред. От 11.09.2021 г.), 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

Профессор кафедры онкологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», доктор медицинских наук

 Протасова Анна Эдуардовна

Подпись доктора медицинских наук, Протасовой А.Э. заверяю.

199034, г. Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7/9.

тел. 8 (921)-919-84-24, e-mail: protasova1966v@yandex.ru

