

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационное исследование Ташметова Мурода Насируллаевича на тему «Современные хирургические подходы к лечению местно-распространенного рака шейки матки», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология. - город Ташкент, 2025. - 146 стр.

1. Соответствие темы и содержания диссертации паспорту научной специальности.

Избранная тема диссертационной работы (Современные хирургические подходы к лечению местно-распространенного рака шейки матки) посвященная местно-распространенному раку шейки матки полностью соответствуют паспорту Высшей аттестационной комиссии (ВАК) при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.01.12 – онкология: подпункт 3.3. Эпидемиология, статистика злокачественных новообразований и организация противораковой борьбы. Разработка и совершенствование программ скрининга, методов первичной и вторичной профилактики развития новообразований, раннего и своевременного их выявления. Диспансерное наблюдение за контингентами онкологических больных; подпункт 3.6. Лечение опухолей в эксперименте и клинике: разработка и усовершенствование способов хирургического вмешательства, изучение эффективности применения новых лекарственных противоопухолевых препаратов, разработка схем и вариантов лекарственной противоопухолевой терапии, методов комбинированного лечения с использованием лучевой терапии, общей и локальной гипертермии, гипергликемии, гипоксирадитерапии, электронакцепторных соединений, антиоксидантных комплексов, фотодинамической терапии, магнитотерапии, иммунотерапии и других модифицирующих факторов.

Научное исследование, посвященное проблемам диагностики и лечения онкологических больных с различными локализациями злокачественных опухолей, защищается по специальности 14.01.12 - онкология.

2. Актуальность темы исследования.

В последнее десятилетие проблема рака шейки матки (РШМ) является наиболее обсуждаемой в мировой онкологической практике. Причиной тому служат стойкая тенденция к росту заболеваемости РШМ, и неудовлетворительные результаты лечения. Несомненно, успехи в терапии РШМ зависят от распространенности опухоли и ее морфологического

строения. В связи с этим, первостепенное значение приобретает точность определения стадии болезни и особенностей ее клинического течения.

Согласно статистическим данным, в 2018 году в мире было впервые выявлено 569 847 больных РШМ, что составило 3,2% от всех злокачественных новообразований среди мужчин и женщин и 6,6% среди популяции женщин; смертность от РШМ в этом же году составила 3,3% и 7,5% соответственно. Пристальное внимание исследователи обращают на результаты лечения, с помощью лучевой терапии: локальные рецидивы были выявлены у 10-40% больных, а прогрессирование, в виде появления отдаленных метастазов – у 35% больны. При распределении больных в зависимости от стадий заболевания, показатель прогрессирования достигал 70% у больных III стадии, 45% у больных II стадии и только 24% - при I стадии. При анализе качества жизни после проведенного лечения обращает на себя внимание возникновение большого количества постлучевых осложнений. Все вышесказанное свидетельствует о том, что эффективное лечение местно-распространённого рака шейки матки представляет собой одну из важнейших задач клинической онкологии на современном этапе развития медицинской науки. Анализ имеющихся в научной литературе данных, посвящённых оценке эффективности лекарственной терапии в рамках предоперационной подготовки пациенток с различными формами рака шейки матки, свидетельствует о неоднозначности полученных результатов. Данное обстоятельство указывает на наличие нерешённых вопросов в стратегии лечения местно-распространённого рака шейки матки (МРРШМ), что, в свою очередь, подчёркивает актуальность и научную значимость темы настоящего диссертационного исследования.

3 Степень научной новизны результатов диссертации и положения, выносимые на защиту.

Основываясь на полученных результатах, соискатель выносит на защиту следующие положения; которые отражают степень научной новизны и их значимость.

1. Разработка новых алгоритмов терапии местно-распространенного рака шейки матки позволяет улучшить результаты лечения более чем у половины больных с вновь выявленным диагнозом.

2. Эффективно проведенная неoadьювантнаяполихимиотерапия (НАПХТ) даёт возможность проведения хирургического вмешательства у 67% больных, ранее не подлежащих радикальному лечению.

3. Предложенная хирургическая тактика является новым высокотехнологичным подходом к лечению МРРШМ и значительно улучшает результаты общей и безрецидивной выживаемости больных.

4. Качество жизни больных, получивших НАПХТ + хирургическое лечение, выше такового у больных, леченных с применением стандартных комбинаций противоопухолевой терапии. Более 65% больных находятся в стадии клинической ремиссии без прогрессирования МРРШМ.

Все положения отражают достигнутые научные результаты соискателя. Они четко сформулированы и свидетельствуют о новизне и эффективности разработанной методологии комбинированной терапии местно-распространенного рака шейки матки.

4 Степень изученности научной темы.

Проведено проспективное исследование [P. Benedetti-Panici, I. Palaia, C. Marchetti S., 2015], авторы которого оценивали эффективность комбинированного лечения (НАПХТ и хирургического лечения) у больных МРРШМ. В исследование было включено 22 пациентки, страдающих РШМ IV2-IIIВ стадии. Схема лечения состояла из 5 курсов внутривенного введения паклитаксела 60 мг/м² и цисплатина 60 мг/м² каждые 10 дней. Затем пациенткам была выполнена радикальная гистерэктомия с тазовой лимфаденэктомией. Средний возраст пациенток составил 47 (от 26 до 83) лет. По стадиям пациентки распределились следующим образом: 1-IIА, 15 – IIВ, 1 - IIIА и 5 - IIIВ. Полный курс НАПХТ был выполнен в 91% случаев. У трех пациенток были выявлены аллергические реакции на паклитаксел.

В Италии [V. DiDonato, M.C. Schiavi, I. Ruscito, 2016] в 2016 году был проведен и опубликован проспективный анализ результатов комбинированного (НАПХТ и операция) лечения больных МРРШМ III стадии. Была проанализирована медицинская документация 52 больных, получившие лечение в 2005-2015 гг. Все они получили в качестве НАПХТ препараты платины. В 23 (44%) случаях отмечался клинический ответ: у 4 (7,7%) больных – полный, у 19 (36,5%) – частичный, в 14 (26,9%) случаях выявлено прогрессирование заболевания. В 40 случаях (76,9%) больным было произведено радикальное хирургическое лечение. У 23 (57,5%) пациенток были выявлены метастазы в региональных лимфатических узлах и в 4 (10%) случаях - метастазы в парааортальных лимфатических узлах. У 6 (15%) пациенток возникли осложнения средней степени тяжести. Адъювантную химиотерапию получили 27 (67,5%) пациенток, в 10 (25%) случаях больные получили химиолучевое лечение и в 1 (2,5%) – только лучевую терапию. Рецидив заболевания выявлен в 24 (60%) случаях. За период наблюдения в 60 месяцев общая выживаемость составила 37 месяцев.

Среди 40 пациенток, получавших хирургическое лечение, медиана общей и безрецидивной выживаемости составила 48 и 23 месяца соответственно.

Таким образом, авторы показали эффективность выполнения НАПХТ у пациенток с местно-распространенным РШМ с последующим радикальным хирургическим лечением. Однако, исследователями не проводился анализ частоты возникновения рецидивов и случаев прогрессирования заболевания в зависимости от вида хирургического вмешательства. Также следует отметить, что анализу подвергалось малое количество наблюдений, отсутствует оценка токсичности НАПХТ с включением препаратов платины.

5 Объем и структура диссертации.

Научное исследование диссертанта Ташметова М.Н. состоит из 146 страниц машинописного текста, включает введение, общую характеристику работы, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, 3 главы с результатами собственных исследований, обзор полученных результатов, выводы и рекомендации по практическому использованию результатов исследования. Работа иллюстрирована 18 таблицами и 23 рисунками. Список литературы включает 89 источников на русском и 79 на английском языках.

При этом диссертант определил сложные цели и задачи, а также объект и предмет исследования. Им обследован 155 пациенток с местно-распространенным раком шейки матки, что является большим и достоверным материалом для решения поставленных задач, на основную и контрольную группы с целью сопоставления результатов. Научной новизной диссертации является достоверное обоснование результатов комбинированной терапии местно-распространенных и осложненных форм рака шейки матки с использованием предложенной автором модифицированной методики хирургического вмешательства, которая отличается от существующих традиционных подходов. В практическом плане методология апробирована и определена её эффективность.

В главе 1 **«Обзор научных исследований, посвященных эпидемиологии, диагностике и терапии рака шейки матки»** посвящена обзор специальной литературы. В обзоре литературы, представлен детальный анализ литературных источников, посвященных рассмотрению важнейших аспектов проблемы лечения рака шейки матки, факторов риска, вопросов диагностики, непосредственных и отдаленных результатов различных методов лечения. Автор проявил умение целенаправленно систематизировать и аргументировать данные литературы, необходимые для решения поставленных задач своего исследования. Литературный обзор написан грамотно, читается легко. Замечаний по этому разделу нет.

Глава 2 «Материал и методы исследования» посвящена характеристике клинического материала и изложению методов исследования, применяемых в работе, подробно описаны все методы обследования, проведенного лечения, дана характеристика анализируемого материала.

Клинический материал представлен данными о 155 пациентках диагностированной местно-распространенной (негенерализованной) формой рака шейки матки (МРРШМ), находившихся на обследовании и лечении в Отделении онкогинекологии Ташкентского городского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (РСНПМЦОиР) в период с 2016 по 2020 гг. Больные были разделены на основную группу (n=110), которым после проведения НАПХТ с хорошим эффектом производились хирургические вмешательства по предложенной автором методике; и контрольную группу больных (n=45), которым после НАПХТ по различным объективным, либо субъективным причинам, не подвергались оперативным вмешательствам по традиционной методике, либо им проводились консервативные воздействия. В работе использованы информативные и современные высокотехнологичные методы исследования.

Статистическая обработка клинического материала проведена с применением современных методологий, использованием общепризнанных программ определения достоверности полученных результатов в медицине.

Глава 3 «Роль дооперационной противоопухолевой терапии в комбинированном лечении рака шейки матки» приведены результаты собственных исследований. В частности, большинство больных РШМ (>50%) в Республике Узбекистан обращаются к онкологам в сроки, когда опухоли приобретают местно-распространенный характер с переходом в близлежащие анатомические структуры. Перед клиницистами возникает проблема выбора адекватных методов воздействия на опухолевый процесс. Дооперационная лекарственная терапия проводилась у 155 женщин с негенерализованными формами рака шейки матки. Для исследования значимости комбинированного и комплексного лечения и сопоставления полученных результатов больные были разделены на 2 группы:

1 группа, основная (n=110), больные, которым после проведения противоопухолевой лекарственной терапии с хорошим эффектом производились хирургические вмешательства по предложенной методике (имеется патент);

2 группа, контрольная (n=45), больные, которые после противоопухолевой лекарственной терапии по различным объективным, либо субъективным причинам, не подвергались оперативным вмешательствам по традиционной методике, либо им проводились консервативные воздействия. У части больных основным препаратом были выбраны паклитаксел (Paklitaxel), вторым препаратом был противоопухолевый препарат цисплатин. Во второй группе исследованных больных дооперационная лекарственная противоопухолевая терапия проводилась по схеме паклитаксел+карбоплатин,

то есть в виде неорганического комплексного соединения, содержащего платину.

Проведение 3-4 курсов дооперационной лекарственной противоопухолевой терапии позволило произвести хирургические вмешательства у 67% пациенток, ранее не подлежащих комбинированному лечению. Больным были произведены оперативные вмешательства по предложенной и апробированной автором методике комбинированного лечения рака шейки матки и его осложненных форм (Патент №FAP 01612 от 17.01.2020 г.). В связи с этим, данную схему дооперационной лекарственной терапии автор рекомендовал для широкого применения в условиях клиник с целью достижения удовлетворительного качества жизни больных негенерализованным раком шейки матки.

Таким образом, полученные диссертантом результаты подтверждают значимую роль противоопухолевой лекарственной терапии, способствующей проведению комплексного и комбинированного лечения негенерализованного рака шейки матки, обеспечению длительной ремиссии болезни.

Глава 4 **«Эффективность хирургического лечения местно-распространенного рака шейки матки»** приведена значимость применения хирургического лечения у больных местно-распространенным раком шейки матки, в частности оптимизированной методики хирургического вмешательства – расширенной экстирпации матки с придатками с адекватной диссекцией зон возможного метастазирования. Комбинированное лечение с применением предложенной автором модели хирургического лечения местно-распространенных и осложненных форм раков шейки матки является эффективным и безопасным. Интраоперационные и послеоперационные осложнения купируются назначением адекватных и доступных мероприятий симптоматической терапии. С целью обеспечения радикальности хирургического этапа лечения необходимо применение неоадьювантной ПХТ на первом этапе. Критериями резектабельности являются отсутствие прогрессирования опухолевого процесса, уменьшение размеров метастатических лимфоузлов, стабилизация болезни в период проведения лекарственной терапии.

В главе 5 **«Продолжительность жизни больных местно-распространенным раком шейки матки после комбинированного лечения»** проанализирована продолжительность жизни больных местно-распространенным раком шейки матки после комбинированного лечения. Проведен анализ непосредственных и отдаленных результатов комбинированного лечения (НАПХТ + оперативное вмешательство), клиническое сопоставление с результатами лечения больных контрольной группы, которым не производились хирургические вмешательства, им комбинированное лечение проводилось посредством применения консервативных методов из-за прогрессирования опухолевого процесса на

этапе НАПХТ. Непосредственные удовлетворительные результаты комбинированного лечения достигнуты у 83,33% больных основной группы и у 75,0% пациенток в контрольной группе. В основной группе прогрессирование опухолевого процесса после лечения установлено: в сроки до 1 года – у 7 (8,97%) больных, до 2 лет – у 10 (12,86%), до 3 лет – у 14 (17,9%), до 5 лет – у 3 (3,84%) больных. Значительно хуже показатели были установлены у больных контрольной группы: до 1 года – у 15 (37,5%) больных развивались метастазы опухоли, до 2 лет – у 21 (52,5%), до 3 лет – у 3 (7,5%) больных. Установлено, что отдаленные результаты комбинированного лечения негенерализованных форм рака шейки матки в режиме лекарственная терапия + радикальное расширенное хирургическое вмешательство является одним из эффективных подходов к лечению рака шейки матки. Данная методика комбинированной терапии дала возможность улучшить 3-летнюю выживаемость в основной группе пациенток до 89,74% против 75,0% в контрольной; показатели 5-летней выживаемости были на уровне 74,35 и 45,0% соответственно.

Неоспоримо более эффективным является применение хирургического радикального лечения как компонента комбинированной терапии. Более 5 лет удалось наблюдать за 58 больными основной группы и за 18 пациентками контрольной группы. В результате применения комбинированной терапии в режиме лекарственная терапия + хирургическое лечение 46 (59,0%) больных основной и 3 (7,5%) пациенток контрольной группы включены в категорию излеченных, что явилось подтверждением более длительной клинической ремиссии. Неутешительные результаты в контрольной группе больных обусловлены запущенностью опухолевого процесса, которая имела место, вероятнее всего, до начала НАПХТ.

Глава 6 Клиническая оценка полученных результатов (заключение).

Данный раздел является заключительным диссертационной работы и приводит глубокий анализ полученных результатов. Резюмируя достигнутые результаты исследования автор приходит к следующим закономерным выводам.

1. Применение неоадьювантной полихимиотерапии у больных местно-распространенным раком шейки матки эффективно влияет на результаты комбинированного лечения. Она обеспечивает возможность проведения хирургического этапа более чем у 67% женщин, поступивших в стационар с первично неоперабельным опухолевым процессом.

2. Разработанная, подтвержденная патентом, методика расширенной экстирпации матки с придатками, предложенная автором (Патент № FAP 01612 от 17.01.2020 г.) при местно-распространенном раке шейки матки после неоадьювантной полихимиотерапии, является одним из

эффективных вариантов комбинированной терапии. Она должна применяться в случаях регрессии опухолевого процесса >50% после неoadьювантной полихимиотерапии.

3. Предложенная методика комбинированного лечения местно-распространенного рака шейки матки (НАПХТ+хирургическое вмешательство по предложенной модификации) обеспечивает длительную клиническую ремиссию у большинства больных. При этом, 5-летняя общая выживаемость составляет 53,63%.

4. Предложенные методологические подходы к комбинированной терапии с соблюдением алгоритма диагностики местно-распространенного рака шейки матки позволяют улучшить результаты лечения этой тяжелой группы пациенток.

5. Научная, практическая, экономическая и социальная значимость диссертации.

Всестороннее использование современных методов исследования – клиничко-морфологические, лабораторные, МСКТ, КТ, ПЭТ-КТ, МРТ и др свидетельствуют о достоверности и важности научных и практических положений этой работы.

Общепринятые и традиционные методы лечения местно-распространенного рака шейки матки дорогостоящей лучевой терапии, многократных схем полихимиотерапии являются экономически не выгодными на данном этапе. Результаты их применения при МРРШМ остаются далеко не утешительными. Предложенная методика комбинированной терапии (НАПХТ+хирургия) является более экономичным и социально значимым в виду улучшения показателей выживаемости и качества жизни пациентов. Так же, автор предложил алгоритм диагностики и выработки тактики лечения местно-распространенного рака шейки матки в каждом конкретном случае. Выше указанное является предметом внедрения в клиническую практику специализированных учреждений. Об этом свидетельствуют рекомендации автора практическому здравоохранению:

1. Для достижения хороших результатов лечения местно-распространенного рака шейки матки необходимо проведение неoadьювантной полихимиотерапии на первом этапе по предложенной схеме. Она дает возможность проведения хирургического этапа у большинства больных.

2. Проведение хирургического лечения при положительном ответе на НАПХТ, возможно, при наличии таких параметров, как: уменьшение

размеров первичной опухоли на 50% и больше, отсутствии параметральных инфильтратов, уменьшение размеров парааортальных лимфатических узлов до 1 см.

3. Предложенная методика комбинированной терапии местно-распространенного рака шейки матки должна проводиться в условиях специализированных онкологических учреждений, где имеется опыт проведения неoadъювантной полихимиотерапии и базовых хирургических вмешательств, а также возможности борьбы с осложнениями.

7 Публикация результатов исследования по теме диссертации.

Диссертант Ташметов М.Н. опубликовал 7 научных работ, по исследуемой проблеме. Из них 3 статьи в научных журналах, входящих в перечень ВАК РУ, и 1 статья в научном журнале, рецензируемом ВАК при Президенте Республики Таджикистан. Получен патент Агентства по интеллектуальной собственности при Министерстве юстиции Республики Узбекистан “Способ комбинированного лечения местно-распространенных и осложненных форм рака шейки матки” № FAP 01612 от 17.01.2020 г.

8. Соответствие диссертации требованиям Комиссии.

Следует подчеркнуть, что по оформлению, глубине проведенных исследований и полученным результатам диссертационная работа несомненно отвечает требованиям ВАК при Президенте Республики Таджикистан.

Автореферат диссертации на двух языках (русский+таджикский) вполне соответствует требованиям Порядка присуждения ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Республики Таджикистан от 30 июня 2021 года, № 267. Несмотря на достигнутые результаты, в диссертации имеются спорные положения, наверное, интересующие клиницистов проблема: 1 Из 110 оперированных больных только у троих вы отмечаете повреждения мочеточников. Это довольно низкий показатель осложнений. От чего зависит частота этих осложнений?

2 Как вы боролись с послеоперационной лимфореей, которое наблюдалось у больных длительное время? Каким образом восполняли потерянные ресурсы.

Кроме этого имеются незначительные грамматические и орфографические ошибки, которые не снижают качество и положительную научную оценку исследования и не оказывают отрицательные влияния на его результаты.

Обобщая весомые результаты исследования в целом научно-практическая, экономическая и социальная значимость диссертации Ташметова Мурода Насируллаевича на тему «**Современные хирургические подходы к лечению местно-распространенного рака шейки матки**», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12- Онкология выполнена на высоком научно-методическом уровне, соответствует требованиям п. 31, 33, 34 и 35 Порядка присуждения ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Республики Таджикистан от 30 июня 2021 года № 267, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по указанной специальности.

Официальный оппонент:

Кандидат медицинских наук,
Заведующая отделением опухолей
женской репродуктивной системы
Государственного Учреждения
Республиканский онкологический
научный центр Министерства здравоохранения
и социальной защиты населения Республики
Таджикистан (ГУ РОНЦ МЗСЗН РТ)
Мухсинзода Нилуфар Абдукаххорова

22 05 2025 г.

Адрес: 734026, г. Душанбе, пр. Рудаки, 60

Тел: +992777002135

Эл. почта: muhsinzadenilufar@gmail.com

Подпись **Н.А. Мухсинзода** подтверждаю
Начальник управления кадров ГУ РОНЦ МЗСЗН РТ
М.П.

Адрес: 734026, Государственное Учреждение
Республиканский онкологический
научный центр Министерства здравоохранения
и социальной защиты населения Республики
Таджикистан (ГУ РОНЦ МЗСЗН РТ).

Город Душанбе улица И. Сомоний 59а

Сайт: saraton59a@mail.ru

22 05 2025 г.

М.А. Розикова

