

ОТЗЫВ

Официального оппонента, Базарова Негмата Исмаиловича, д.м.н., профессора кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии Государственного образовательного учреждения «Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино» о научно-практической значимости диссертационной работы Байзакова Бейбита Тлектесулы «Оптимизация хирургического и комплексного лечения сарком мягких тканей», представленной в специализированный диссертационный совет 6D.КOA-040 при ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12-онкология.

Актуальность темы. Саркомы мягких тканей (СМТ) составляют 0,5-2% всех злокачественных новообразований у взрослых. Опухоли в равной степени поражают мужчин и женщин, чаще в возрасте 20-50 лет. Ещё в 2019 году в России было зафиксировано 3245 заболевших, что составило 0,7% от всех онкологических заболеваний; в течение года умерли 3085 пациентов, что соответствует 1% в структуре смертности, а показатели заболеваемости и смертности на 100 000 населения составляют 1,7 и 1,5 соответственно. Мякотканые саркомы насчитывают более 50 нозологий, наиболее часто встречаются злокачественные фиброзные гистиоцитомы, лейомиосаркомы, липосаркомы, синовиальные саркомы. Для этих опухолей характерно упорное, многократное рецидивирование, это отличает их от других злокачественных опухолей. Из всех больных с СМТ, впервые госпитализированных в онкологические учреждения, с рецидивами поступают почти 80%. Подавляющее число рецидивов (81%) возникают в течение первого года после операции. Метастазирование в 70-80% случаев происходит гематогенным путём. В последние полтора-два десятилетия отмечен повышенный интерес к изучению комбинированного и комплексного лечения этих опухолей. Разработка адекватных методов лечения затруднена в связи с резистентностью и редкостью отдельных неоплазий. Окончательно не решен вопрос о показаниях и эффективности различных режимов адиовантной химиотерапии сарком мягких тканей. Прогноз распространенных сарком неудовлетворительный. Эффективность монотерапии препаратами циклофосфан, цисплатин, винкристин, дакарбазин, эпирубицин, ифосфамид составляет 10-20%. Теоретической основой предоперационной лучевой терапии сарком мягких тканей является «стерилизация» псевдокапсулы опухоли, девитализация анаплазированных клеток, что позволяет выполнить оперативное вмешательство с высокой степенью абластичности.

Комбинированное лечение (предоперационная лучевая терапия и операция) сарком мягких тканей позволяет снизить частоту локальных рецидивов опухоли до 19%, а по данным онкологических центров после хирургического лечения частота локальных рецидивов составляет 41%.

Именно неудовлетворительные отдаленные результаты лечения сарком мягких тканей объясняют интерес специалистов к этой проблеме. В последние годы возрастает интерес к применению облучения саркомы мягких тканей перед оперативным вмешательством. Однако, до настоящего времени нет доказательств того, что предоперационная лучевая терапия обладает преимуществом по отношению к послеоперационной лучевой терапии и представленная диссертационная работа, в которой решены вышеописанные актуальные проблемы по саркомам мягких тканей имеет весомое научно-практическое значение.

Научная новизна исследования, результаты, выводы и рекомендации, сформулированных в диссертации.

В диссертационной работе Б.Т. Байзакова проведено важное исследование по изучению результатов оперативного и комплексного лечения больных с саркомами мягких тканей.

На основании выявленных данных автором установлено наличие прямой связи между уровнем пятилетней выживаемости пациентов и гистологическим типом мягкотканых сарком, их размерами и степенью дифференцировки опухоли.

При этом автором было установлено и выявлено ряд факторов, оказывающее неблагоприятное влияние на прогностический исход, к которым относятся: размеры первичного и рецидивного злокачественного новообразования, степень дифференцировки опухоли.

Проанализированы результаты и эффективность применения комплексного метода лечения сарком мягких тканей с использованием предоперационной лучевой терапии и регионарной внутриартериальной химиоинфузии.

Исследование выполнено на высоком научно-методическом уровне. Полученные автором результаты тщательно обработаны с применением статистических методов, обоснованы, что позволяет объективно оценивать их значимость.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов.

Выполненная Байзаковым Б.Т. диссертационное исследование имеет высокую и практическую значимость. При этом автором разработана схема лечения сарком мягких тканей которая позволить практическому врачу

изменить тактику ведения пациентов и установить конкретные сроки наблюдения за перенесшими лечение больными с саркомами мягких тканей. В ходе проведённого исследования автором установлено, что через 6 месяцев от момента завершения основного этапа лечения требуется постоянное ежемесячное обследование пациентов с саркомами мягких тканей.

Установлено, что наиболее целесообразным объемом хирургического вмешательства при саркомах мягких тканей считается широкое иссечение опухоли с включением кожного лоскута над опухолью в единый блок удаляемых тканей.

На основании исследования доказано возможность пластики раны после операции межподвздошно-брюшной резекции латеральным кожно-фасциальным лоскутом.

Основные положения и выводы диссертации доложены на региональных и международных научно-практических конференциях. Автором по материалам исследования опубликовано 20 научных работ, в том числе в изданиях, рекомендованных ВАК при Президенте Республики Таджикистан, где в полной мере отражены материалы диссертации, новые научные положения и практические рекомендации. Достоинством решения проблемы является использование методов статистической обработки, полученные результаты с позиции доказательной медицины.

Выводы диссертации обоснованы и адекватно отражают содержание работы, подчёркивая новизну и значимость полученных результатов. В целом, работа имеет фундаментальное научное значение, выполнена на современном уровне, представляет ценность с практической точки зрения.

Результаты исследования и разработки, нашли применение в практической деятельности ряда клиник, лечебных учреждений г. Актобе.

Таким образом, полученные автором результаты перспективны как основа для проведения дальнейших научных исследований.

Структура и содержание диссертационной работы. Для построения диссертации Байзаков Б.Т. избрал классическую схему, которая состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 36 отечественных и 141 иностранных авторов. Материалы диссертации иллюстрированы 32 таблицами и 9 рисунками. Диссертация написана хорошим литературным языком, изложена на 176 страницах компьютерного текста.

Введение диссертации содержит обоснование актуальности темы исследования. Диссертант чётко сформулировал цель, задачи исследования.

Определил её научную новизну и практическую значимость и предложил положения, выносимые на защиту.

Глава первая, представляющая обзор современной литературы где справедливо освещены современные проблемы диагностики, хирургического лечения, позиции химиотерапии и лучевой терапии. В главе подвергнуты предметному анализу отмеченные в задачах спорные вопросы частоты, характеристика, встречаемость, методы диагностики, варианты хирургического вмешательства, химиотерапия, лучевая терапия и актуальные вопросы профилактики возникновения рецидива саркомы мягких тканей. Этот раздел исследования показывает, что автором достаточно и в полном объёме рассмотрена изучаемая проблема. Раздел читается легко и с интересом.

Вторая глава диссертационного исследования посвящена материалу и методам исследования, где автор подробно представил данные о количестве клинических исследований, дана полная и подробная характеристика и проведенных методов обследования, оперативных вмешательств, химиотерапии, лучевой терапии. В исследовании автор включил 204 пациентов с саркомами мягких тканей. При сравнении полученных результатов автору удалось сохранить объективность и беспристрастность. Полученные таким образом результаты заслуживают самого пристального внимания специалистов. Использованные автором методы исследования высоко информативны, современны, адекватны поставленным задачам. Количество и объём проведенных исследований позволяют формулировать концептуальные положения диссертации.

Глава третья, посвящена особенностям диагностики и полученным результатам терапии пациентов с первичными опухолями мягких тканей. Автор для выявления метастазов в легких проводил рентгенологические исследования изучая структуру опухолевого образования и степень вовлечения в процесс костных тканей. Кроме того, в главе для подробного изучения анатомо-топографических структур расположения образования автор применил КТ и МРТ исследование у пациентов с опухолями мягких тканей, с целью определения глубины расположения патологии, объёма, наличия метастазов в лимфоузлах, паренхиматозных органов брюшной полости проводил ультразвуковое исследование. С целью морфологического изучения саркомы применял закрытую пункционную аспирационную биопсию, трепанбиопсию, открытую инцизионную биопсию. С целью установления окончательного морфологического диагноза, а также прогнозирования применения лучевой терапии в дооперационном периоде и объёма хирургического вмешательства выполнялась инцизионная биопсия опухоли при ее размере больше 3 см. Хирургический метод лечения сарком

мягких тканей являлся основным этапом в комплексной терапии. Среди 198 больных с первичными саркомами мягких тканей данные мероприятия были использованы в 134 (67,7%) случаях и при опухолях мягких тканей автором хирургическое лечение разделено на два способа: органосохраняющие и калечащие (ампутация и экзартикуляция). Среди них у 119 пациентов было выполнено радикальное хирургическое вмешательство в виде самостоятельного способа лечения. Из данной подгруппы были исключены 11 пациентов, которым проводились органосохраняющие операции: ампутации либо экзартикуляция конечностей. Из этих 11 больных в раннем послеоперационном периоде скончался один пациент. У 4 пациентов данной подгруппы не удалось определить размер первичного образования по причине отсутствия первичной документации по месту проживания. Такие хирургические вмешательства среди 91 больного с мягкотканными саркомами на конечностях были проведены в 11 (12,1%) случаях. Местный рецидив опухоли мягких тканей наблюдался у 2 больных. Число повторного развития саркомы составило 79, при этом в 43 (72,9%) случаях ее размер не достигал 5 см, а в 36 (60,0%) случаях размер опухоли превышал 5 см. Комплексная терапия опухолей мягких тканей с использованием дистанционной гамма-терапии в дооперационном периоде и 2 курсов регионарной ВАПХТ проведено 16 больным. Лучевая терапия применялась в 3-х вариантах. Облучение производилось всей зоны опухоли с 2 см захватом интактных тканей. В 5 случаях использовался способ среднего фракционирования облучающей дозы, при этом разовая очаговая доза варьировалась в пределах 5-25 Гр. (при ВДФ, равном 75 ед.). ВАПХТ выполнялась по схеме Доксорубицин 100 мг/м² + Цисплатин 100 мг/м². Хирургическое вмешательство было выполнено спустя 2-3 суток после завершения лучевой терапии. У 5 больных при проведении лучевой терапии в дооперационном периоде средняя очаговая доза варьировалась в пределах 36-38 Гр. (при ВДФ, равном 75 ед.). В комплексном лечении сарком мягких тканей перед выполнением хирургического вмешательства проводилась среднефракционная лучевая терапия при средней облучающей дозе СОД 25 Гр. После проведения хирургического вмешательства лучевая терапия назначалась спустя 10-28 суток после операции. В 80% случаев данный срок составил не более 2 недель. В 2-х случаях производилось облучение области ложа новообразования и регионарных лимфоузлов, а во всех остальных случаях производилось облучение только области ложа иссеченного новообразования. При проведения лучевой терапии в динамическом режиме уровень СОД колебался в пределах 60-65 Гр. (при ВДФ, равном 100-110 ед.). К условно-радикальному хирургическому методу лечения присоединяли

дистанционную радиотерапию, выполняемую по схеме «Сэндвич». Радиотерапия в дооперационном и послеоперационном периодах выполнялась с использованием оборудования РОКУС–М, АГАТ–Р, а также линейных ускорителей SL–20, SL–15. В то же время сравнительный анализ при размерах саркомы более 5 см после комплексной терапии в сочетании с лучевой терапией в дооперационном периоде не выявил достоверных различий по частоте рецидивов. Совокупный анализ применённых диагностических и лечебных методов лечения сарком мягких тканей позволили автору внести ясность в существующих в выборе способа комплексного лечения.

Глава четвёртая, посвящена диагностике и результатам рецидива мягкотканых сарком мягких тканей. Автор в данной главе на основании проведённых клинических исследований убедительно высказывает, что определение рецидивов мягкотканых сарком отличается от выявления первичных опухолей. И из общего числа больных (n=95) у 73 (76,8%) пациентов наличие местного рецидива мягкотканых сарком было обнаружено во время проведения профилактического обследования. При обнаружении у пациентов во время осмотра или с помощью УЗИ и КТ-исследования одиночного опухолевого узла не исключалось наличие опухолевых клеток и в других местах послеоперационного рубца и вокруг него. Данный факт был подтвержден развитием у 18 (24,6%) из 73 пациентов с повторными рецидивами сарком мягких тканей особенно после выполнения неполного иссечения послеоперационного рубца. Появление местного рецидива после удаления первичной опухоли чаще отмечалось в период до 6 месяцев после проведения хирургического вмешательства. При этом в 22 (27,8%) наблюдениях размеры опухолевого образования составляли не более 5 см, а в 17 (21,5%) наблюдениях размеры саркомы превышали 5 см. Наибольшее число местных рецидивов было отмечено в сроки до 12 месяцев. К 24 месяцам частота развития местных рецидивов в зависимости от размеров первичной опухоли была одинаковой.

При размерах первичного злокачественного образования более 5 см развитие локальных рецидивов чаще встречалось в срок до 12 месяцев после оперативного вмешательства. Эти данные свидетельствуют о том, что с интервалом в 1 год после оперативного вмешательства риск развития локального рецидива саркомы повышается. При изучении периодичности развития местных рецидивов в зависимости от гистологического варианта опухоли было установлено, что после оперативного иссечения злокачественных шванном, геангиоперицитомы, лейомиосаркомы и альвеолярной саркомы при их размерах, не превышающих 5 см, не отмечались случаи не излеченности местного процесса. У пациентов с липосаркомами,

размер которых превышал 5 см, после проведенного оперативного вмешательства наблюдались ранние местные рецидивы сарком. У пациентов с саркомами более 5 см в срок от 18 месяцев и более отмечалось отсутствие рецидивов, что было обусловлено летальным исходом у большей части пациентов вследствие генерализации опухолевого процесса. Период безрецидивной выживаемости у пациентов с саркомами до 5 см после проведенной комплексной терапии был больше, чем в группе пациентов, где использовалось только оперативное вмешательство. У пациентов с саркомами менее 5 см после проведенной комплексной терапии развитие поздних местных рецидивов наблюдалось в 3 (18,8%) случаях, тогда как у больных с саркомами более 5 см рецидивы не встречались. При саркомах более 5 см развитие ранних местных рецидивов наблюдалось в 5 (31,1%) случаев, а неизлеченность локального процесса наблюдалась в 6 (37,5%) случаях. Повторное локальное развитие мягкотканых сарком после проведения комплексного лечения было отмечено в 95 (51,9%) случаях. При этом проведение повторной радикальной операции представлялось возможным у 73 (76,8%) пациентов. У 52 больных выполнялись исключительно хирургические вмешательства, в том числе у тех, у кого первично наряду с проведением операции применялась и комплексная терапия. Комплексное лечение применялось у 21 больного с рецидивными мягкоткаными саркомами, у которых первично выполнялись исключительно оперативные вмешательства. У 12 больных размеры рецидивной опухоли не превышали 5 см, а у 9 пациентов размеры опухоли превышали 5 см. Повторные послеоперационные рецидивы сарком мягких тканей при их размерах не более 5 см отмечались у 15 (60,0%) пациентов, а после комплексного лечения у 5 (41,7%) пациентов. При сравнительном анализе также не было выявлено наличие связи между частотой развития повторных локальных рецидивов и методом лечения пациентов с мягкоткаными опухолями размерами свыше 5 см.

В пятой главе диссертационной работы автор анализирует отдалённые результаты первичных и рецидивных мягкотканых сарком. Установлено, что пятилетняя безрецидивная выживаемость наблюдалась в 54 (38,8%) случаях. Соответственно в 85 (61,2%) случаях имело место развитие локального рецидива в данный период времени. Число местных рецидивов составило от 1 до 19. Проследить результаты лечения удалось только в 86,4% случаев. После комплексной терапии больных с опухолью мягких тканей менее 5 см, показатели пятилетней выживаемости при наличии или отсутствии локального рецидива были сопоставимы между собой – 86,7% и 71,4%, соответственно ($p > 0,05$). Итак, по показателям пятилетней выживаемости у больных без случаев локального рецидива и с развитием местного рецидива

опухоли мягких тканей в зависимости от ее размера и способа лечения не наблюдались статистически значимые различия ($p > 0,05$). Нами также были исследованы отдаленные результаты лечения мягкотканых сарком с учетом степени их дифференцировки. С этой целью все пациенты с первичными и рецидивными опухолями мягких тканей были выделены в отдельные подгруппы: с высокодифференцированными саркомами, со среднедифференцированными саркомами и с низкодифференцированными саркомами мягких тканей. В группе больных с опухолями мягких тканей высокой степени дифференцировки не было отмечено зависимости показателей пятилетней выживаемости от размера образования и наличия местного рецидива. Так, у пациентов с размерами опухоли T_1 данный показатель составлял 83,3%, а у пациентов с размерами опухоли T_2 уровень пятилетней выживаемости составил лишь 18,2% случаев ($p < 0,01$). Подобная картина отмечалась и у пациентов с рецидивными мягкоткаными опухолями, где уровень 5-летней выживаемости среди больных с размерами опухоли T_1 составляла 69,6% случаев, а у пациентов с размерами опухоли T_2 этот показатель составил лишь 21,7% случаев. Стоит отметить, что наличие местного рецидива низко- и умеренно-дифференцированных сарком мягких тканей не оказывало влияния на уровень 5-летней выживаемости, но при этом это оказывало влияние на уровень качества жизни больных. В ходе исследования проанализировано и влияние половой принадлежности пациентов с саркомами мягких тканей на их общую выживаемость. У лиц мужской принадлежности годовая выживаемость составила 91,3% при стандартной ошибке 2,9% против 94,3% при стандартной ошибке 1,8%. А при исследовании влияния размеров и локализации первичной опухоли на общую выживаемость для рандомизации пациенты разделены на 2 группы: 1- менее 50 мм. В наибольшем измерении N-110 и 2- более 50 мм N-94. В ходе исследования общая выживаемость в 1 группе было 85,6% при стандартной ошибке 4,1% против 84,5% при стандартной ошибке 3,8%, где достоверного влияния размеров первичной опухоли на общую выживаемость не выявлено ($p = 0,461$), а 5-ти летняя выживаемость составила 61,3% в первой группе против 62,1% во второй группе исследуемых групп больных. Однако, в тоже время, глубина расположения первичной опухоли оказало большое влияние на общую выживаемость, так общая выживаемость в 1-группе было 90,1% при стандартной ошибке 1,8% против 89,8% при стандартной ошибке 4,1% доходя до 73,2% у 59,1% в 5-ти летней выживаемости. При исследовании влияния локализации опухоли на общую выживаемость то локализация оказалась неблагоприятным фактором особенно при глубокой локализации и в нижних конечностях. После проведенного лечения контрольному обследованию

подвергнуты 19% пациентов от общего количества. УЗИ было выполнено 80% пациентам из общего количества и КТ- 30%, МРТ-49% пациентам. Как правило такой мониторинг проводился в профильных медицинских стационарах, где рецидивы опухоли были зафиксированы в 69% случаев. И в ходе мониторинга рецидивирования посредством лучевой диагностики местных рецидивов при анализе УЗИ зафиксировано более 71% случаев. Что касается МРТ –исследования во время контрольного наблюдения в послеоперационном периоде то процентное соотношение достигло 52% по сравнению КТ где доля выявления достигла 49%. Следовательно, по данным биопсии под ультразвуковым контрастно-усиленным наведением удалось корректно определить заболевание в 59% случаев, и показатели чувствительности и специфичности, а также прогнозируемой ценности ответа в подобном ракурсе составило 100%.

Шестая глава диссертационной работы посвящена итогам проведенным исследованиям, автором проведён квалифицированный анализ концептуальных положений диссертации. Автором проведён анализ полученных результатов в дискуссионном стиле и основных научных положений диссертации. Подробные результаты и проведённый научный анализ свидетельствуют о достижения автором поставленной цели и решения задач диссертационного исследования.

Автореферат и 20 научных работ, биз которых опубликованы в журналах, рецензируемых ВАК при Президенте РТ, полностью отражают основное содержание диссертации.

Выводы диссертации чётко сформулированы, объективны, вытекают из содержания работы, соответствуют поставленным задачам, практические рекомендации подтверждают высокую практическую ценность настоящей научной работы.

В диссертационной работе имеются некоторые стилистические, терминологические неточности, которые не влияют на общую оценку диссертации. В ходе изучения диссертации возникли ряд вопросов, на которых хочется получить ответ:

1. Какие интра и послеоперационные осложнения возникли после проведения хирургических вмешательств в исследуемых группах и методы их ликвидации?
2. Какие осложнения возникли в ходе химиотерапии и лучевой терапии и как они были устранены?

Диссертационная работа заслуживает положительной оценки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Байзакова Бейбита Глектесулы «Оптимизация хирургического и комплексного лечения сарком мягких тканей», представленной в специализированный диссертационный совет 6D.KOA-040 при ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12-онкология, выполненная под руководством профессора Шаназарова Н.А., является самостоятельной, законченной, научной квалификационной работой, в которой решена актуальная задача оптимизация результатов оперативного и комплексного лечения больных саркомами мягких тканей, что имеет важное теоретическое и практическое значение в онкологии.

По своей актуальности, научной новизне, степени обоснованности научных положений, теоретической и практической значимости, по отражению основных положений в печати диссертация Б.Т. Байзакова соответствует требованиям «Типового положения о диссертационных советах» и «Положения о присуждении учёных степеней» утверждённого постановлением Правительства Республики Таджикистан (от 30 июня 2021 года, № 267) предъявляемым к кандидатским диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, а её автор Байзаков Бейбит Глектесулы заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12-онкология.

Официальный оппонент:

д.м.н., профессор

Кафедры онкологии, лучевой
диагностики и лучевой терапии ГОУ

«ТГМУ им. Абуали ибни Сино»



Базаров Н.И.

Республика Таджикистан. 734026, г. Душанбе, ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино»,
ул. Сино 29-31,

www.tajmedun.tj



Имзои/подпись	<i>Байзаков Б.Т.</i>
ТАСДИҚ МЕНАМОЯМ/ЗАВЕРЯЮ САРДОРИ БАХШИ КАДРИИ ҒРК/ НАЧАЛЬНИК ОТДЕЛА КАДРОВ УРК	
"28" август 2023 с/г	