

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального государственного
бюджетного научного учреждения «Томский
национальный исследовательский медицинский
центр Российской академии наук»

академик РАН, д.м.н., профессор

Ю.Д. Чойнзонов



2017 года.

ОТЗЫВ

**ведущей организации о научно-практической значимости диссертации
Зиновьева Г.В. «Выявление и лечение местных рецидивов сарком
мягких тканей конечностей», представленной к защите на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 -
онкология**

Актуальность темы выполненного исследования

Саркомы мягких тканей (СМТ) являются относительно редкой онкологической патологией и составляют около 1% всех злокачественных опухолей человека. В России ежегодно регистрируется около 4500 новых случаев СМТ. Заболеваемость составляет 30 случаев на 1000000 населения.

До настоящего времени основным методом лечения как первичных, так и рецидивных сарком мягких тканей является хирургическое вмешательство. Однако, несмотря на усовершенствование органосохраняющих хирургических методик, применение в качестве дополнительных методов воздействия химио- и лучевой терапии, осуществляемых, как правило, в высокоспециализированных онкологических учреждениях, частота возникновения локальных рецидивов после иссечения первичной опухоли достаточно высока: по данным различных авторов она составляет от 20 до 90% случаев. В этих условиях важным является определение значимых

прогностических факторов, сопряженных с риском возникновения рецидива, а также возможного исхода заболевания. По данным литературы в качестве таких маркеров оценивается значимость различных клинических, морфологических, молекулярных параметров, особенности течения заболевания, объем проведенного лечения, однако единой позиции в этом вопросе нет. Равно как и нет адекватного ответа на вопрос о влиянии локальных рецидивов СМТ на общую выживаемость пролеченных больных. Такая информация чрезвычайно важна и значима, поскольку позволяет определить адекватный объем лечебных мероприятий и, что не менее существенно, оптимизировать тактику динамического наблюдения для этого контингента пациентов.

Существенным моментом является совершенствование методов диагностики СМТ. Существующие на сегодня и широко применяемые методы визуализации, такие как УЗИ и МРТ позволяют оценить размеры новообразования, инвазию в окружающие ткани, и даже при определенных условиях высказаться в пользу наличия того или иного гистологического варианта опухоли. Однако ключевым этапом является выполнение трепан-биопсии, поскольку информативность и адекватность полученного во время выполнения процедуры материала и будет определять выбор лечебной тактики. Именно поэтому, ведется непрерывный поиск новых опций, позволяющих повысить эффективность используемых диагностических методов. Появление такой модальности ультразвуковой диагностики как микропузырьковое контрастирование, может расширить возможности ультразвуковой навигации.

Все вышеперечисленное позволяет говорить о том, что диссертационная работа Зиновьева Г.В., направленная на изучение клинкоморфологических особенностей, поиск прогностических факторов и оценку эффективности терапии СМТ конечностей, а также разработку новых опций для ультразвукового исследования, является актуальным.

Научная новизна

Автором, на основании проведенного статистического анализа большого клинического материала, определены значимые прогностические факторы для рецидивирующих сарком мягких тканей, влияющих на отдаленные результаты лечения. Определена сопряженность характера и объема комбинированного лечения на показатели безрецидивной, безметастатической и общей выживаемости.

Разработан и клинически апробирован оригинальный способ трепан-биопсии опухолей мягких тканей под ультразвуковым контролем с контрастным усилением (получена приоритетная справка).

Практическая значимость

Выявленные информативные прогностические факторы, могут рассматриваться в качестве основополагающих для оптимизации лечебно-диагностических мероприятий и определения алгоритма динамического наблюдения у больных с рецидивными саркомами мягких тканей конечностей. Предложенный метод выполнения биопсии опухолей мягких тканей под ультразвуковой контрастно-усиленной навигацией является достаточно эффективным, поскольку характеризуется высокой диагностической информативностью, а также 100% чувствительностью и специфичностью.

Достоверность исследования

Достоверность основных выводов и положений диссертационной работы не вызывает сомнений, поскольку она выполнена на большом клиническом материале. В ретроспективный этап исследования было включено 213 больных с рецидивирующими СМТ конечностей, которые находились на лечении в ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России с 2004 по 2016 года. В проспективный этап работы вошли 118 пациентов с СМТ, из которых 59-ти выполнялась биопсии опухоли под контрастно-усиленной ультразвуковой навигацией, остальным, составившим

контрольную группу, биопсия опухоли была выполнена при помощи классического ультразвукового наведения в В-режиме.

Достоверность полученных результатов обусловлена использованием современных программ статистического анализа - Microsoft Excel 2016 и Satsoft Inc. Statistica 12.0 и SPSS v. 23.0

Содержание работы

Диссертационная работа составлена по классическому типу и состоит из введения, обзора литературы, глав, представляющих материалы и методы исследования, собственные результаты исследования и их анализ, а также обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация изложена на 167 страницах, хорошо иллюстрирована 96 таблицами и 63 рисунками. Список литературы состоит из 151 работы, из них 31 отечественная и 120 зарубежных публикаций.

Во введении автор обосновывает актуальность изучаемой проблемы, формулирует цель и задачи исследования, которые, в целом, соответствуют теме диссертационного исследования. Определены научная новизна и практическая значимость работы, представлен личный вклад автора в выполненное исследование.

Глава I посвящена обзору литературы, который представлен в виде обстоятельного анализа данных, касающихся проблем диагностики и лечения рецидивирующих сарком мягких тканей конечностей. Особое внимание уделено клинико-морфологическим характеристикам местного рецидивирования СМТ конечностей после проведенного комплексного лечения. В обзоре отражены нерешенные и спорные вопросы, касающиеся эффективности лечения больных СМТ конечностей, явившиеся базисом для проведения автором собственных исследований.

Глава II посвящена представлению материалов и методов проведенного исследования. В ней автор достаточно подробно дает характеристику материала. Ретроспективному анализу были подвергнуты данные о 213 пациентах, получавших лечение в ФГБУ "НИИ онкологии им.

Н.Н. Петрова" Минздрава России с 2004 по 2016 год. Представлена подробная характеристика больных (n=118), включенных в группы проспективного исследования. Для обработки полученных данных использованы традиционные и современные методы компьютерного статистического анализа, а большой фактический материал дает возможность обосновать выводы, обладающие уровнем статистической значимости.

Глава III. В этом разделе диссертационной работы представлены основные результаты проведенного исследования. Первая часть этой главы посвящена ретроспективному анализу. В ней представлен однофакторный анализ основных клинико-морфологических параметров, влияние объема выполненного лечения и даже типа учреждения, на базе которого пациенты проходили лечение, в отношении их сопряженности с отдаленными результатами рецидивирующих СМТ конечностей (оценка общей, безметастатической и безрецидивной выживаемости). Кроме этого, автором проведен и многофакторный анализ для определения наиболее значимых прогностических параметров с использованием регрессионной модели Кокса (Coxregression) и логистической регрессии.

Убедительно показано, что основными прогностическими факторами в отношении общей выживаемости являются высокая степень злокачественности опухоли, ранг учреждения первичного лечения, развитие раннего рецидива (ранее 6 месяцев после хирургического лечения), а также морфологический подтип опухоли – синовиальная саркома. В отношении безметастатической выживаемости – такими факторами оказались степень злокачественности, развитие раннего рецидива, размер опухоли более 50 мм. Для показателей безрецидивной выживаемости значимыми маркерами явились: тип выполненной резекции первичной опухоли и высокая степень злокачественности СМТ.

Автором убедительно показано, что проведение объемных травматичных операций позволило достоверно улучшить показатели безрецидивной выживаемости, однако значимо не повлияло на общую и

безметастатическую выживаемость. Важным заключением по проведенному анализу оказалось то, что применение лучевой терапии явилось благоприятным прогностическим фактором в отношении общей и безрецидивной выживаемости, а при лечении первичной опухоли ее применение позволило улучшить и показатели безметастатической выживаемости.

В проспективной части исследования автором был проведен анализ информативности полученного биопсийного материала при УЗ исследовании, выполненном в стандартных условиях и при использовании контрастно-усиленной навигации. Доказана эффективность разработанной методики, которая наряду с высокой диагностической информативностью обладает 100% чувствительностью и специфичностью.

Глава IV. В четвертой главе автор приводит обсуждение и подробный разбор полученных результатов исследования. Анализирует полученные результаты, сопоставляя их с имеющимися литературными данными.

В заключении кратко подводится итог проделанной работе.

Выводы диссертации сформулированы корректно, отвечают поставленным задачам, логически из них вытекают.

Практические рекомендации в целом, соответствуют выводам и основным положениям проведенного исследования.

Замечания

По мере прочтения диссертационной работы появились некоторые вопросы и замечания. Та, по ходу изложения текста встречаются орфографические, стилистические и оформительские погрешности. Так, в ряде таблиц не совсем корректно сформулированы названия. Например, таблица 1 – не отражает дизайн исследования, как указано в ее названии, в таблице 10 – представлены не клинические диагнозы – а объемы операций. При представлении отдаленных результатов – автор в тексте приравнивает понятия сроки рецидивирования и безрецидивную выживаемость. Очевидно, что это не совсем равнозначные понятия, а одно – является логическим

следствием другого. При описании системной терапии в главе материалы и методы исследования не представлены схемы лечения.

Есть вопрос по проведению многофакторного анализа. Автором проведена большая работа по определению значимости отдельных параметров, а при многофакторного анализа представлена, по сути, их весовая значимость. Если бы автор на основании полученных данных предложил какие-либо математические модели, включающие выявленные информативные признаки, это позволило бы иметь «инструмент», позволяющий использовать эту модель при выборе адекватной лечебной тактики. Хотя на стр. 109 говорится о модели и приводится ее высокая информативность, но сама она не представлена.

В качестве дискуссии хотелось бы задать автору вопрос: как можно объяснить представленные в работе данные о том, что частое рецидивирование опухолей мягких тканей является прогностически благоприятным фактом? С чем это может быть связано?

Однако, высказанные замечания не носят принципиального характера и не умаляют достоинства выполненного исследования.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты представленного исследования могут быть использованы в практической деятельности специализированных онкологических лечебных учреждений при планировании и выборе оптимальной тактики лечения больных саркомами мягких тканей конечностей, а также в учебном процессе на кафедрах онкологии медицинских вузов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа Григория Владимировича Зиновьева «Выявление и лечение местных рецидивов сарком мягких тканей конечностей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является научно-квалификационной работой, в которой

содержится решение задач, имеющих существенное значение в плане улучшения диагностики и лечения рецидивных сарком мягких тканей конечностей.

По своей актуальности, объему проведенного исследования, научной новизне, практической значимости и представленным результатам, диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями от 21.04.2016г., №335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Зиновьев Г.В. заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.12 – онкология.

Диссертация Зиновьева Г.В «Выявление и лечение местных рецидивов сарком мягких тканей конечностей» обсуждена на заседании отделения общей онкологии Научно-исследовательского института онкологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук» (протокол № 4 от « 23 » октября 2017 года).

Заведующий отделением общей онкологии
научно-исследовательского института
онкологии Томского НИМЦ
д.м.н., профессор

Подпись заверяю
Ученый секретарь
Томского НИМЦ к.б.н.



Е.М.Слонимская

И.Ю. Хитринская

Федеральное государственное бюджетное научное
Учреждение «Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук»
Адрес: Россия, 634009, г.Томск, пер. Кооперативный, 5
Тел.: +7(3822)51-10-39, факс: (3822)28-26-76
E-mail: onco@tnimc.ru
Сайт: <http://www.onco.tnimc.ru>