

ОТЗЫВ

на диссертационную работу, представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук *Беляевой Софьи Александровны* «Современные возможности совершенствования методов диагностики рака яичников и его рецидивов» по специальности 14.01.12 – онкология

Рак яичников занимает 9-е место среди всех злокачественных новообразований. Ежегодно в России диагностируется более 13 тыс. новых случаев злокачественных новообразований яичников. Это заболевание становится причиной смерти 8 тыс. человек. Прирост заболеваемости раком мочевого пузыря за 10 лет составил 5,3%.

Одногодичная летальность в 2016 г. была 22,0% (Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., 2016). Частота рецидивов заболевания после проведенного лечения по данным разных авторов составляет до 80% (Жордания К.И., 2000; Бейшембаев А.М., 2001; Винокуров В.Л., 2004; Чиссов В.И., Дарьялова С.Л., 2009). Все вышесказанное диктует необходимость совершенствования существующих и разработки новых методов морфологической диагностики рака яичников и его рецидивов.

Оценка научной новизны результатов, полученных автором. Для повышения точности морфологической диагностики рака яичников и его рецидивов автором исследования разработан «Алгоритм комплексной морфологической диагностики рака яичников и ранней диагностики его рецидивов».

В алгоритм включены новые оригинальные способы – способ концентрирования клеточного материала для цитологического исследования и способ комплексной морфологической диагностики рака яичников. Разработанные способы внедрены в работу цитологических лабораториях межтерриториальных онкологических диспансеров гг. Новороссийска, Сочи и Армавира, в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России.

Разработанные и научно обоснованные мероприятия имеют большое практическое значение в снижении уровня запущенных форм, инвалидизации и смертности, повышении выявляемости ранних стадий рака, увеличении случаев доклинической диагностики рецидивов этого заболевания, а также в улучшении качества жизни больных злокачественными новообразованиями яичников.

Степень достоверности результатов исследования

Научные положения и выводы основываются на данных литературы и собственных исследованиях. При изучении состояния диагностики и лечения больных раком яичников в Краснодарском крае за десять лет (2005–2014 гг.) было изучено 13 676 различных документов и данных Популяционного канцер-регистра региона о 4 761 больной по 44 территориям края. Для установления частоты и сроков рецидивирования ретроспективно изучено 839 историй болезни. Результаты исследования подтверждены достаточным количеством клинических наблюдений – при разработке способа

концентрирования клеточного материала экссудатов для цитологического исследования было исследовано 28 образцов экссудатов (20 абдоминальных, 8 плевральных), полученных от 24 больных раком яичников; 105 обследуемым (72 с подозрением на злокачественное новообразование яичников и 33 больных с подозрением на рецидив заболевания) было выполнено 105 традиционных цитологических исследований выпотных жидкостей и 105 исследований методом жидкостной цитологии.

Усовершенствование методики получения клеточных блоков проведено с использованием 39 образцов асцитической жидкости, полученных от 32 больных раком яичников (20 больных с первичным раком и 12 больных с рецидивом заболевания).

Методологически правильно использован широкий спектр клинико-лабораторных исследований с внедрением способа концентрирования клеточного материала экссудатов для цитологического исследования и способа комплексной морфологической диагностики рака яичников в практическом здравоохранении. Полученные результаты статистически обработаны и их достоверность подтверждена.

Личный вклад автора в получение результатов диссертации

Автором самостоятельно выполнялось изучение всех случаев обращения больных раком яичников за помощью в медицинские организации края, частоты и сроков рецидивирования заболевания, выполнялись лапароцентез, пневмоцентез, пункция заднего свода влагалища с забором материала для цитологического исследования, усовершенствован способ концентрирования клеточного материала экссудатов для цитологического исследования, проводился преаналитический этап обработки биологического материала для морфологического исследования, разработан способ комплексной морфологической диагностики рака яичников, составлен фотоархив микрофотографий морфологических препаратов, проведены сбор, обобщение, анализ клинического материала, статистическая обработка полученных данных и внедрение результатов исследования в работу медицинских организаций Краснодарского края.

Основные положения диссертации опубликованы в 13 научных работах, 3 из которых – в журналах, рецензируемых ВАК РФ и один патент на изобретение.

Оценка содержания работы

Диссертация изложена на 203 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, четырех глав собственных наблюдений и исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перечня сокращений и списка литературы. Работа иллюстрирована 32 таблицами и 50 рисунком. Библиографический указатель содержит 317 литературных источников, из них 259 отечественных, 56 иностранных авторов и один интернет-ресурс.

В введении к диссертации изложены актуальность изучаемой проблемы, цель и задачи исследования, методология работы, научная и практическая значимость полученных результатов.

Глава 1. В главе представлен обзор литературы по изучаемому вопросу. Достаточно полно раскрыты вопросы эпидемиологии, факторов риска, лечения, и особенностей рецидивирования рака яичников. Автором подробно рассмотрены основные методы диагностики злокачественных новообразований яичников, показаны их преимущества и недостатки.

Глава 2. Посвящена материалам и методам исследований, использованных при выполнении диссертационного работы. Для достижения цели и решения поставленных задач в работе использован целый комплекс научных методов: статистический, эпидемиологический, клинический, цитологический, гистологический, иммуноморфологический (ИЦХ, ИГХ) и инструментальный (РКТ, МРТ, УЗИ). Подробно описаны методика выполнения лапароцентеза, пункции заднего свода влагалища, получения жидкостных и традиционных цитологических препаратов.

В **главе 3** проведено изучение состояния диагностики и лечения больных раком яичников (распределение вновь выявленных больных по стадиям опухолевого процесса, морфологическая верификация диагноза, активная диагностика, запущенность, одногодичная летальность, удельный вес больных, состоящих на учете 5 лет и более, и др.) по 44 административным территориям Краснодарского края за период 2005–2014 гг. с обработкой и анализом 13 676 различных документов и данных популяционного канцер-регистра Краснодарского края о 4 761 больном раком яичников.

Автором исследования показано, что уровень поздней диагностики рака яичников (III–IV стадии) в 2014 г. в Краснодарском крае был выше на 8,9% (66,3%) среднероссийского показателя (60,9%). За десять анализируемых лет (2005–2014 гг.) уровень показателя одногодичной летальности увеличился на 12,8% (с 19,5% в 2005 г. до 22,0% в 2014 г., $p \leq 0,05$), что свидетельствует об отсутствии тенденции улучшения качества оказания медицинской помощи этой категории больных.

Анализ соотношения показателей одногодичной летальности и запущенности свидетельствует о том, что при определении стадии опухолевого процесса показатель запущенности занижался в течение всех анализируемых лет. Это свидетельствует о том, что при определении распространенности опухолевого процесса частота клинических ошибок находится на высоком уровне.

В **главе 4** проведено изучение частоты, сроков рецидивирования рака яичников, а также факторов их определяющих. Ретроспективное исследование выполнено на основе анализа 839 историй болезни больных раком яичников I–III стадий, проходивших лечение в период с 2010 по 2012 гг.

В течение трех лет после окончания специального лечения было диагностировано 34 рецидива среди 179 больных с ранней стадией заболевания (I стадия по FIGO) из первой группы и 193 рецидива среди 660 пациенток второй группы, имеющих распространенные формы злокачественных опухолей яичников (II–III стадии). В группе больных с I

стадией заболевания анализ полноты проведения процедуры хирургического стадирования опухолевого процесса показал, что стандарт этой процедуры не выполнялся в полном объеме в 57 (31,8%) случаях.

В исследовании было установлено, что общая частота рецидивов рака яичников на первом году наблюдения у больных с I стадией заболевания была выше, чем среди больных II–III стадиями заболевания (76,5% и 68,4% соответственно), что свидетельствует об ошибках, допускаемых врачами во время проведения хирургического стадирования.

Автор делает вывод, что при проведении хирургического стадирования требуется строго соблюдать все правила данной процедуры. Это позволит снизить количество ошибок, связанных с определением стадии заболевания и снизит количество рецидивов.

Учитывая высокий уровень поздней диагностики и частоты рецидивирования злокачественных новообразования яичников после проведенного лечения, автором диссертации был осуществлен поиск наиболее надежных и информативных методов своевременной морфологической диагностики первичного рака яичников и его рецидивов.

Глава 5 посвящена усовершенствованию методов морфологической диагностики рака яичников и его рецидивов. В первом разделе этой главы проведено усовершенствование метода концентрирования клеточного материала экссудатов для цитологического исследования на основе метода седиментации.

Автором исследования установлено, что использование капельной воронки для концентрирования клеточного материала экссудатов с экспозицией времени его отстаивания 60 минут является оптимальным для получения качественных микропрепаратов, содержащих достаточное количество клеточного материала для цитологического исследования.

При сравнении двух способов концентрирования клеточного материала экссудатов (с использованием капельной воронки и с использованием цилиндра) с традиционным методом количество клеточных элементов в образце через 30 минут отстаивания биологической жидкости в цилиндре увеличивается на 40%, а в капельной воронке – на 121%, а через 60 минут увеличивается в 3,9 и 5,4 раза соответственно. При использовании капельной воронки происходит увеличение не только количества клеточных образцов и клеточных комплексов, но и количество клеточных элементов в клеточных комплексах по сравнению с образцами, полученными в цилиндре.

Во втором разделе главы проведено усовершенствование цитологической диагностики рака яичников и его рецидивов с помощью метода жидкостной цитологии. В исследование были включены 105 человек, из них 72 пациентки с подозрением на рак яичников (первая группа) и 33 больных раком яичников после проведенного лечения с подозрением на рецидив заболевания (вторая группа).

Для оценки эффективности метода жидкостной цитологии сопоставлены результаты используемого метода и традиционного цитологического исследования. При этом была обнаружена существенная

разница. В первой группе рак яичников (аденокарцинома) был диагностирован у 42 (58,4%) больных, а методом жидкостной цитологии – у 57 (79,2%), во второй группе рецидив заболевания традиционным методом был диагностирован в 17 (53,1%) случаях, а при использовании метода жидкостной цитологии – в 21 (63,6%).

В результате применения метода жидкостной цитологии снизилось количество неудовлетворительных микроскопических препаратов на 23,7%. Диагностическая точность метода жидкостной цитологии была в 1,5 раза выше, чем в традиционном цитологическом исследовании ($p < 0,05$). Чувствительность метода жидкостной цитологии повысилась до 87,8%, специфичность – до 92,1%.

В третьем разделе главы проведено усовершенствование методики получения клеточных блоков из экссудатов серозных полостей (брюшной, плевральной) и смывов брюшной полости. В исследование включена 21 больная первичным раком яичников и 15 пациенток с рецидивом заболевания.

Подробно описана методика получения клеточных блоков. Использование капельной воронки для концентрации клеточного материала при изготовлении клеточных блоков позволяет упростить существующую методику – исключить этап получения клеточного сгустка. При этом клеточный осадок, образовавшийся в капельной воронке, после осаждения на фильтровальной бумаге переносится в гистологический мешочек для гистологической проводки.

Во всех 39 препаратах, полученных из клеточных блоков была диагностирована аденокарцинома яичников.

Глава 6. Посвящена разработке алгоритма комплексной морфологической диагностики рака яичников и своевременной профилактики его рецидивов. В алгоритм включены новые оригинальные способы – способа концентрирования клеточного материала для цитологического исследования и способ комплексной морфологической диагностики рака яичников. Это имеет важное значение в повышении точности морфологической диагностики первичного рака яичников и его рецидивов.

В **заключении** диссертации автор показывает, что использование разработанных способов – способа концентрирования клеточного материала для цитологического исследования и способ комплексной морфологической диагностики рака яичников в сложных диагностических случаях и при малоклеточности экссудатов позволяет повысить точность диагностики рака яичников и его рецидивов.

По результатам научного исследования получен патента на изобретение «Способ комплексной морфологической диагностики рака яичников» № 2640189 от 26.12.2017 г. и решение о выдаче патента на изобретение «Способ лабораторной диагностики злокачественных новообразований» № 2017114059/20 (024621) от 27.03.2017 г.

Полученные результаты диссертационной работы представляют значительный интерес для онкологов, акушеров-гинекологов, терапевтов, фтизиатров, врачей общей врачебной практики, врачей клинической лабораторной диагностики.

После прочтения заключения целесообразность работы приобретает логически завершенный характер. В целом работа изложена ясно, лаконично, доступно, читается с большим интересом.

Выводы отражают основные результаты выполненного исследования и полностью соответствуют поставленным задачам.

Автором диссертации предложены рекомендации для практического здравоохранения общей лечебной сети и специализированной онкологической службы на основе разработанных способов: концентрирования клеточного материала экссудатов для цитологического исследования и комплексной морфологической диагностики рака яичников, использование которых позволит повысить точность диагностики первичного рака яичников и его рецидивов.

Автореферат диссертации отражает все разделы и положения диссертации.

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

Все научные положения, выводы и рекомендации для практического здравоохранения в диссертационной работе С.А. Беляевой обоснованы и достоверны. Выводы соответствуют поставленным задачам и основным научным положениям, выносимым на защиту автором, и имеют важное научное и практическое значение.

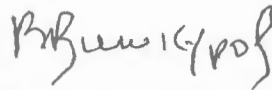
Заключение. Работа С.А. Беляевой на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Современные возможности совершенствования методов диагностики рака яичников и его рецидивов» по специальности – 14.01.12 – «Онкология» является законченным самостоятельным научным исследованием, направленным на решение проблемы повышения точности морфологической диагностики первичного рака яичников и его рецидивов.

Актуальность проблемы, достоверность полученных результатов, обоснованность выводов и практических рекомендаций, полученный патент на изобретение, свидетельствует о научно-практической значимости диссертационного исследования.

В целом диссертационная работа С.А. Беляевой соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г.), предъявляемого к кандидатским диссертациям, является научно-квалифицированной работой, в которой отражены новые научно обоснованные подходы морфологической диагностики рака яичников и его рецидивов, что имеет существенное научно-практическое значение для развития отечественной онкологии, акушерства и гинекологии, клинической

лабораторной диагностики, а ее автор достоин присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – «Онкология».

Официальный оппонент
Главный научный сотрудник
отдела интервенционной радиологии
и оперативной хирургии
Заслуженный деятель науки,
доктор медицинских наук, профессор
ФГБУ «Российский научный центр радиологии
и хирургических технологий
им. академика А.М. Гранова»



В.Л. Винокуров

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ленинградская обл.,
пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70 Тел. +896555049280.

Подпись главного научного сотрудника отдела интервенционной радиологии и оперативной хирургии, заслуженного деятеля науки, доктора медицинских наук, профессора ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова Владимира Леонидовича Винокурова заверяю.

Ученый секретарь центра
О.А. Бланк
05.06.2018г

