

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника отделения опухолей репродуктивных и мочевыводящих органов Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена - филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации Новиковой Ольга Валерьевны на диссертационную работу Кулика Иннокентия Олеговича на тему «Внутривенный лейомиоматоз. Клиника. Диагностика. Результаты лечения.», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12. – «онкология».

Лейомиома матки является широко распространённым заболеванием и диагностируется у 20-30% женщин в возрасте старше 35 лет. Намного реже встречаются лейомиоматозы – гетерогенная группа гладкомышечных опухолей с неопределённым потенциалом злокачественности. Группа включает диффузный лейомиоматоз, агрессивный лейомиоматоз, интравенозный (внутрисосудистый, внутривенный) лейомиоматоз, доброкачественную метастазирующую лейомиому, перитонеальный лейомиоматоз (паразитирующая лейомиома), диссеминирующий перитонеальный лейомиоматоз. Внутривенный лейомиоматоз (ВЛ) представляет собой очень редкую опухоль, сходную по гистологическому строению с лейомиомой матки, но обладающую способностью распространяться в виде опухолевого тромба из полости малого таза по венам до правых отделов сердца и легочных артерий. При интракардиальном поражении возможно развитие тромбоза и внезапной смерти, в связи с чем ранняя диагностика и своевременное радикальное хирургическое лечение приобретают особое значение для данной патологии.

Впервые ВЛ был описан немецким патологом Birch-Hirschfeld в учебнике по патологической анатомии в 1896 г. В англоязычной литературе на

сегодняшний день представлено суммарно всего около 400 наблюдений, при этом большинство публикаций содержит по одному клиническому случаю, а наиболее крупные по численности пациенток исследования включают от 20 до 76 пациенток. В русскоязычных медицинских изданиях ни одно медицинское учреждение, за исключением ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, до настоящего времени не представило исследований, посвященных ВЛ. Таким образом, актуальность и научная новизна диссертационной работы Кулика И.О. не вызывают сомнений.

Диссертация Кулика И.О. посвящена изучению клинических проявлений, методов диагностики и результатов лечения ВЛ и по сути представляет собой анализ 26-летнего опыта ведения пациенток с данным заболеванием в стенах одной клиники – ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». Включение в исследование 41 пациентки с ВЛ делает эту работу не только первой и единственной в РФ, но и одной из самых значимых среди англоязычных публикаций.

Работа написана хорошим литературным языком, иллюстрирована достаточным числом таблиц и фотографий, изложена на 172 страницах и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 117 источников, из них 6 отечественных и 111 зарубежных изданий. Относительно небольшое число ссылок на публикации российских авторов не является недоработкой диссертанта, а объективно отражает неизученность нозологической формы ВЛ в нашей стране. Диссертация содержит 11 таблиц и 25 рисунков.

Введение традиционно включает краткое обоснование актуальности исследования, научную новизну и практическую значимость работы. Цель исследования сформулирована четко и согласуется с поставленными задачами. Автор выносит на защиту четыре положения, касающиеся непрогнозируемого и нередко агрессивного клинического течения ВЛ, необходимости комплексного обследования для визуализации опухоли и

тромба с целью планирования хирургического лечения, операции как основного метода и гормональной терапии в качестве дополнительного метода лечения ВЛ.

Обзор литературы написан по четкому плану и содержит шесть подглав, посвященных историческим аспектам и современным исследованиям; гистогенезу и патогенезу; клинической картине; методам диагностики; вариантам лечения; прогнозу, рецидивам и диспансерному наблюдению.

ВЛ представляет собой крайне редкую нозологию, в связи с чем традиционная статистика по распространенности заболевания в популяции отсутствует. Тем не менее автору удалось косвенно представить частоту ВЛ путем анализа числа публикаций и числа пациенток, включенных в исследования. Так, к 2013 г. в англоязычной литературе было описано около 300 наблюдений ВЛ и лишь небольшое количество публикаций содержали серии клинических наблюдений, не превышающие 20-36 пациенток. В качестве доказательства стремительного роста научного интереса к проблеме ВЛ приводится тот факт, что четверть работ опубликованы за последние 2 года.

Подраздел, посвященный гистогенезу и патогенезу ВЛ, тщательно проработан и содержит современные данные, включая результаты молекулярно-генетических исследований. Детальное описание клинических проявлений ВЛ свидетельствует в пользу злокачественного течения заболевания, несмотря на доброкачественное гистологическое строение опухоли. Представлен спектр симптомов и их частота в зависимости от распространённости ВЛ и размеров опухолевого тромба. Заболевание может протекать бессимптомно и быть случайной находкой при профилактических осмотрах. В случае если опухолевый тромб достигает правых отделов сердца или лёгочных артерий, возможно развитие тяжёлых ТЭЛА или внезапная смерть в результате обструкции правого атривентрикулярного отверстия или желудочка. Данный фрагмент обзора литературы представляется важным для

сопоставления с результатами настоящего исследования, первого и пока единственного в РФ по клиническому течению ВЛ. Значимый фрагмент обзора литературы посвящен методам диагностики ВЛ, при этом по каждому методу особый акцент сделан на особенностях и проблемах дифференциальной диагностики.

Автор проанализировал практически все статьи по хирургическому лечению ВЛ, включавшие серии наблюдений. Особое внимание уделено оперативным вмешательствам при интракардиальном ВЛ, как наиболее сложным при данной патологии и при лейомиоме в целом. Публикации по гормонотерапии отражают недостаточную изученность консервативного лечения, попытки применения различных схем антиэстрогенной терапии без существенного клинического эффекта. Согласно обзору литературы, данные о частоте рецидивов после хирургического лечения ограничены, но указывают на высокую вероятность прогрессирования, достигающую 30-50%, что обуславливает необходимость динамического наблюдения после первичного лечения. Обзор литературы завершает краткое заключение. Замечаний по данной главе нет.

Глава II «Материалы и методы» содержит методологию поиска и отбора больных для включения в исследование. Всего в исследование была включена 41 пациентка с диагнозом ВЛ, при этом 38 больных проходили лечение в одном центре - ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». Пациентки были разделены на две группы: с неинтракардиальным ВЛ (n=16) и интракардиальным ВЛ (n=25). Такое количество больных делает исследование одним из наиболее крупных по ВЛ среди опубликованных в настоящее время. Подразделы главы, посвященные отдельным методам исследования, написаны одновременно кратко и достаточно детально, и могут быть использованы при проведении других исследований, а также в практическом здравоохранении. Замечаний к главе нет.

Глава III «Собственные результаты» включает четыре подраздела - это характеристика больных, результаты диагностики, морфологическая характеристика ВЛ, результаты лечения с клиническими примерами.

Анализ историй болезни 41 пациентки позволил представить детальную характеристику клинических проявлений ВЛ в зависимости от наличия или отсутствия интракардиального компонента. В результате изучения распространённости опухолевого процесса было установлено, что частота интракардиального поражения составляет 39%, инвазии опухоли в окружающие ткани - 22%, метастазирования в легкие - 17%, диссеминации по брюшине - 7,3%. В разделе, посвященном инструментальной диагностике, особого внимания заслуживают результаты обследования пациенток с интракардиальным ВЛ. В частности, высокоинформативным методом визуализации показала себя транспищеводная ЭхоКГ. Автором показано, что важным преимуществом является возможность проведения исследования интраоперационно. Это дает возможность оценить эффективность и безопасность тракции опухолевого тромба во время операции в реальном времени, а также определить радикальность выполненной операции. На этапе планирования хирургического лечения основным методом исследования является КТ-АГ грудной клетки, брюшной полости и таза. Представлены новые данные о молекулярно-генетическом профиле ВЛ, что позволяет отнести ВЛ к группе гладкомышечных опухолей с неопределенным злокачественным потенциалом.

Основным и самым сложным фрагментом исследования является анализ хирургического лечения интракардиального ВЛ. В группе без кардиального поражения (n=25) хирургическое лечение у 20 (80%) пациенток, за исключением 5 пациенток с метастазами в лёгких, проведено в радикальном объеме (R0). Осложнений не отмечено. Хирургическое лечение в группе интракардиального ВЛ проведено 14 из 16 пациенток. Одиннадцати пациенткам тромбэктомия выполнялась в условиях ИК. У 5 пациенток применялось параллельное ИК с канюлированием брюшной аорты. Шести

пациенткам хирургическое лечение проводилось при полном ИК. Из них 3 больным были канюлированы восходящий отдел аорты и ПП, 2 восходящий отдел аорты и ВПВ, одной — восходящий отдел аорты, ПП и ВПВ моноканюлей, с дополнительным дренажем левого желудочка через правую верхнюю лёгочную вену. Трём пациенткам тромбэктомия выполнена в условиях кардиopleгии, гипотермии. Две пациентки оперированы без применения аппарата искусственного кровообращения, методика тромбэктомии у этих пациенток значительно не различалась. Был разработан и применён способ быстрого возмещения кровопотери, требующий установки единственной канюли в брюшной отдел аорты, при хирургическом удалении опухолевого тромба из НПВ и правых камер сердца из изолированного лапаротомного хирургического доступа. На основании подробного анализа проведенного хирургического лечения в группе интракардиального ВЛ определены рекомендации по выбору доступа, варианта ИК и технике тромбэктомии.

Гормональное лечение различными препаратами (гестагены, антиэстрогены, ингибиторы ароматазы, агонисты гонадотропин-рилизинг гормона) получали 7/25 пациенток в группе неинтракардиального ВЛ и 10/16 пациенток в группы с кардиальным поражением. Эффективность гормонотерапии оказалась достаточно низкой. Клинический ответ зарегистрирован только у 2/17 (11,7%) пациенток: в одном случае отмечена стабилизация метастазов в лёгких и в одном случае сокращение опухолевого тромба. С учетом применения различных схем гормонотерапии с различным механизмом действия у небольшого числа больных автор справедливо делает вывод о неоднозначности результатов и необходимости дальнейших исследований по поиску эффективных режимов гормонотерапии.

Отдаленные результаты лечения представлены в виде частоты рецидивов и прогрессирования. В группе без кардиального поражения средняя длительность наблюдения составила 25 (0-174) мес. Все пациентки без признаков рецидива и прогрессирования заболевания. В группе

интракардиального ВЛ средняя длительность наблюдения составила 29,5 (0-103) мес. Рецидивы и прогрессирование заболевания зафиксированы у 4 (57,1%) из 7 пациенток после R2-хирургического лечения: у 2 пациенток выявлен продолженный рост опухоли; у 1— рецидив, у 1— появление множественных метастазов в легких; средний срок до прогрессирования составил 10 (5-15) мес. В группе радикального хирургического лечения (R0) прогрессирование выявлено у 1 (11,1%) пациентки. Несмотря на относительно небольшую численность больных, находившихся под наблюдением после лечения, данные по безрецидивной выживаемости можно было бы дополнительно представить в виде графика по Каплану-Майеру. Других замечаний по главе нет. В конце главы по собственным результатам автор приводит подробное описание 2 примеров мультидисциплинарного подхода к лечению сложных случаев интракардиального ВЛ, что является важной составляющей обмена клиническим опытом при крайне редких заболеваниях.

В заключении Кулик И.О. проводит сопоставление собственных результатов с данными других авторов, что имеет важное значение для объективной оценки полученных результатов, определения их значимости для клинической практики и выделения перспективных направлений для дальнейших исследований. Выводы диссертации и практические рекомендации соответствуют поставленным задачам, отражают основные результаты исследования и могут быть использованы учреждениями практического здравоохранения.

В автореферате отражены все разделы и положения диссертации. По теме диссертации опубликовано 5 статей в научных журналах, рецензируемых ВАК. Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

Таким образом, диссертация Кулика И.О. на тему «Внутриривенный лейомиоматоз. Клиника. Диагностика. Результаты лечения.», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

14.01.12 – «онкология», является научной квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение актуальной задачи – совершенствование методов диагностики и лечения внутривенного лейомиоматоза. По объему проведенных исследований, научной новизне и практической значимости полученных автором результатов работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» №842 от 24 сентября 2013 года (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года №335 и от 2 августа 2016 года №748), предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – «онкология».

Ведущий научный сотрудник
отделения опухолей репродуктивных
и мочевыводящих органов Московского
научно-исследовательского онкологического
института имени П.А. Герцена –
филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ

125284, Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3.
Тел. 8 (495) 150-11-22
contact@nmicr.ru

Согласен на сбор, обработку,

*хранение и передачу моих
персональных данных*

д.м.н., О.В. Новикова

12.10.2019

Подпись О.В. Новиковой «заверяю»

Ученый секретарь МНИОИ им. П.А. Герцена
– филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ
Минздрава России



[Signature] Е.П. Жарова