

## ОТЗЫВ

Официального оппонента на диссертационную работу Арутюнян Лилит Арменовны «Оптимизация лечения рецидивирующего рака яичников» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Эпителиальный рак яичников является наиболее частой причиной смерти от гинекологических опухолей. Из-за отсутствия специфических клинических симптомов и программ раннего скрининга у большинства пациенток заболевание развивается на поздних стадиях с неблагоприятным прогнозом. Основой лечения распространенных форм рака яичников является циторедуктивная операция и химиотерапия на основе препаратов платины с или без таргетной терапии (бевацизумаб и/или ингибиторы поли-АДФ-рибозо-полимеразы (PARP)). Однако, несмотря на в целом благоприятный ответ на химиотерапию первой линии, заболевание часто рецидивирует.

Развивающийся после завершения терапии первой линии рецидив приводит к необходимости проведения дальнейших линий терапии.

Химиотерапия рецидивов рака яичников часто основывается на определении длительности так называемого бесплатинового интервала, однако из-за ограниченности терапевтических возможностей, остаточной токсичности, общего состояния и сопутствующих заболеваний, эффективность лечения снижается с течением времени, с развитием резистентности к препаратам платины, что значительно ухудшает как показатели выживаемости, так и качество жизни больных.

Терапия рецидивов представляет собой наиболее дискуссионный раздел онкогинекологии. Более или менее четко можно сформулировать лишь стратегические задачи, общие для подавляющего большинства онкологических больных с диссеминированной болезнью: терапия рецидивов носит, по мнению ряда исследователей, паллиативный характер. Ее основными целями являются продление жизни и улучшение ее качества за счет уменьшения или, по возможности, полного устранения симптомов, обусловленных опухолевым ростом. Однако тактические вопросы, в частности кого, как и когда лечить по поводу рецидивов рака яичников, пока не решены, о чем свидетельствует полное отсутствие каких бы то ни было указаний на этот счет, например, в рекомендациях Европейского Общества Медицинской Онкологии.

Следует отметить, что за последние годы достигнут определенный прогресс в лечении рецидивирующего рака яичников, как с точки зрения доступной медикаментозной терапии, так и хирургического лечения. Однако, лечение рецидивов рака яичников

вызывает массу вопросов у клиницистов, многие аспекты остаются еще до конца не разработанными.

Одним из основных вопросов является время начала лечения. До сих пор в литературе дискутируется вопрос о необходимости лечения только на основании данных повышенного титра СА 125. Иногда уровень СА125 может повышаться без каких-либо других признаков активности опухолевого процесса (по данным клинических и радиологических методов диагностики отсутствуют симптомы и признаки опухолевого роста). По мнению подавляющего большинства авторов повышенный уровень СА125 сам по себе недостаточен, чтобы судить о возможности возврата заболевания. Исследования показали, что начало химиотерапии, когда уровень СА125 начинает повышаться (но до того, как появятся какие-либо симптомы), не влияет на успех лечения. Нерешенными остаются также такие вопросы, как оптимальное количество схем химиотерапии, оптимальное сочетание препаратов для лечения рецидивов, возможности и эффективность хирургического лечения и ряд других вопросов.

Выбор терапии зависит от различных критериев, таких как биология опухоли, общее состояние пациента (ECOG), токсичность, предыдущая химиотерапия и ответ на химиотерапию. Интервал без приема платины или без лечения определяет потенциальный ответ на повторную терапию препаратами платины.

Исходя из вышеизложенного, диссертационная работа Л.А.Арутюнян на тему «Оптимизация лечения рецидивирующего рака яичников», целью которой является разработка рекомендаций, направленных на оптимизацию лекарственного лечения рецидивов рака яичников без сомнения является актуальной.

Научная новизна исследования заключается в том, что диссертантом впервые.

- определены факторы, влияющие на выживаемость больных раком яичников, в зависимости от типа рецидива,
- представлены оптимальное количество курсов химиотерапии и наиболее эффективные схемы в зависимости от типа рецидива;
- выявлена роль операций second look при различных видах рецидивов.

Задачи, поставленные автором, адекватны и способствуют достижению поставленной цели. Диссертация изложена на 123 страницах печатного текста, состоит из 5 глав: введения, обзора литературы, характеристики исследуемых больных и методов исследования, оценки результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающих в себя 7 русскоязычных и 127 англоязычных авторов. В конце каждой главы имеется краткое резюме,

подытоживающее основные моменты данного раздела. Диссертация написана на хорошем армянском языке, что безусловно является одной из положительных сторон работы.

В первой главе (обзор литературы) приведены данные относительно современных воззрений на проблему лечения рецидивов рака яичников, приведены разные точки зрения относительно наиболее эффективных схем лечения, освещены спорные моменты по данной проблеме. В то же время подчеркивая, что количество работ, посвященных данной проблеме довольно ограничено. В целом глава читается с интересом и теоретически обосновывает необходимость и актуальность настоящего исследования.

Во второй главе дана детальная клиническая характеристика исследуемых больных, перечислены клиничко-диагностические методы обследования больных, методы статистического анализа, которые вполне современны и не вызывают возражений.

Анализируются данные о 228 больных морфологически доказанным раком яичников, проходивших лечение в Национальном Центре Онкологии им. Фанарджяна, в университетской клинике «Мурацан» и в институте хирургии им. Микаэляна с 2009 по 2018 года. Из них у 186 (81,6%) был диагностирован платиночувствительный тип рецидивирования, у 42 (18,4%) был выявлен платинорезистентный тип рецидива рака яичников. Как видно, распределение больных по основным признакам, требующим анализа, примерно одинаково, что делает достоверным последующий сравнительный анализ пятилетней выживаемости и результатов лечения различных типов рецидивов заболевания.

Результаты собственных исследований отображены в третьей, четвертой и пятой главах диссертации. Глава третья посвящена анализу влияния ряда факторов на пятилетнюю выживаемость больных рецидивами рака яичников. Из всего многообразия факторов диссертант выделил возраст больных, сопутствующие заболевания, стадию при первичном лечении, уровень онкомаркеров. Автором выявлено, что значение указанных факторов неоднозначно для каждого из типов рецидивирования. Одним из важных моментов данной главы является анализ значения операций second look при лечении рецидивирующего рака яичников. Хотя использование хирургического вмешательства для лечения рецидива уже давно является спорным вопросом, новые результаты исследования DESKTOP III рабочей группы AGO снова привлекли внимание к этому вопросу, особенно для пациентов с перерывом в приеме платины > 6 месяцев. Анализ, проведенный диссертантом, показал, что second look операции оправданы при платиночувствительных рецидивах, поскольку повышают показатели пятилетней выживаемости у указанного типа больных. Следовательно, при данном типе рецидивирования лечение, по возможности, должно носить комбинированный характер – операция + химиотерапия или химиотерапия + операция. При платинорезистентных типах уместно проведение лекарственной терапии, а

оценка распространенности заболевания, равно как и морфологическая верификация должна производиться с помощью диагностической лапароскопии.

В главе четвертой автор анализирует наиболее эффективные схемы лечения платиночувствительных рецидивов. Автор справедливо отмечает, что выбор из всего многообразия схем химиотерапии должен основываться на механизмах действия применяемых препаратов, профиле токсичности как предполагаемых схем так и уже примененных схем. А также должен учитываться соматический статус больного. Помимо этого важную роль играют переносимость к цитостатикам и токсичность. На основе анализа указаны наиболее эффективные схемы химиотерапии, применяемых для лечения платиночувствительных рецидивов. В данной главе дается ответ и на еще один из спорных вопросов практической онкологии – оправдана ли смена схем химиотерапии при лечении рецидивов заболевания? Диссертант обосновывает свою точку зрения относительно того, что подобная смена схем вполне оправдана. Дается также ответ относительно оптимального количества применяемых схем лечения. Несомненный интерес вызывает раздел, в котором автор анализирует еще один из важных моментов - значения титра СА 125 для оценки начала лечения рецидива заболевания. Показано, что учитывая одну из двух стратегических целей лечения рецидивов рака яичников, а именно повышение качества жизни, можно с уверенностью утверждать, что при начале лечения при титре меньше 400, мы только ухудшим состояние больных, вследствие неблагоприятных факторов химиотерапии. И наоборот, при показателях титра более 400 показано незамедлительное лечение наступившего рецидива.

Интересные выводы автор делает и в главе пятой – посвященной анализу эффективности лечения больных платинорезистентными рецидивами рака яичников.

Известно, что интервал без приема платины или без лечения определяет потенциальный ответ на повторную терапию препаратами платины. Если у пациентов наблюдается поздний рецидив, т.е. > 6 месяцев после окончания последней терапии на основе платины (т.е. ранее они были чувствительны к платине), то их обычно считают подходящими для проведения еще одного раунда комбинированной терапии на основе платины. Однако, в последнее время появились работы, согласно которым, такое дифференцирование считается устаревшим. И действительно, диссертант пришел к заключению, что применение препаратов платины вполне может быть оправдано и при лечении платинорезистентных рецидивов рака яичников. И, исходя из данного положения, ставится вопрос о правомочности существующей классификации рецидивов рака яичников.

Традиционно, бесплатиновый интервал использовался почти исключительно для

дифференциации рецидивирующего рака яичников от платиночувствительного и платинорезистентного рецидива, причем эта дифференциация использовалась для принятия решений о дальнейшем медикаментозном лечении или хирургическом вмешательстве. Пациенты, у которых развился рецидив > 6 месяцев после окончания химиотерапии на основе платины, были классифицированы как чувствительные к платине. Пациенты, которые первоначально ответили на лечение, но затем развили рецидив < 6 месяцев после окончания химиотерапии на основе платины, были отнесены к платинорезистентным. Заслуживает безусловного внимания предложение автора о делении типов рецидивов на основе временного показателя.

Интересно построен отдел заключения диссертации. Автор не просто подытоживает результаты исследования, а дает их сравнительный анализ применительно к существующим в литературе мнениям. Разработанные в результате проведенного исследования алгоритмы помогут адекватному планированию лечения рецидивирующего рака яичников.

Выводы обоснованы, вытекают из проведенного исследования и отображают основные положения диссертации. Практические рекомендации основаны на результатах исследования.

Автореферат и опубликованные статьи (5 статей и 1 тезис), полностью отображают содержание данной научной работы.

Сколько либо значимых замечаний по диссертации не имеется.

Исходя из вышеизложенного, следует заключить, что диссертационная работа Арутюнян Лилит Арменовны на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Оптимизация лечения рецидивирующего рака яичников» соответствует всем требованиям ВАК Республики Армения, а сам автор, безусловно, достоин искомой степени.

Оппонент  
доктор мед. наук

Л.Г. Айрапетян

Подпись Л.Г. Айрапетян подтверждаю  
Ученый секретарь НЦО МЗ РА

А.Г. Тадевосян

29.08.24

