

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора кафедры онкологии **Протасовой Анны Эдуардовны** на диссертацию Яковлевой Марии Георгиевны «Предикторы выполнения оптимальной циторедуктивной операции у пациенток с распространенным раком яичников», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности:

3.1.6 Онкология, лучевая терапия.

Актуальность проблемы

Рак яичника занимает 7 место в структуре онкологической заболеваемости и 1 место среди причин смерти онкогинекологических больных. Первичная профилактика рака яичника заключается лишь в использовании комбинированной оральной контрацепции и выполнении риск-редуцирующих операций. Эффективного скрининга рака яичника нет.

Злокачественные опухоли яичника отличаются агрессивным течением, на ранних стадиях болезни симптомы либо отсутствуют, либо носят неясный и непостоянный характер, имеется короткий период удвоения опухоли, универсальный характер метастазирования и более 120 гистологических форм опухоли. Данные особенности рака яичника приводят к тому, что до 87% случаев, заболевание выявляется на III-IV стадии распространенности опухолевого процесса.

Наиболее важным фактором, влияющим на эффективность лечения и выживаемость больных распространенным раком яичника, остается выполнение комбинированного лечения в объеме полной или оптимальной циторедукции и стандартного режима полихимиотерапии (паклитаксел, карбоплатин).

Альтернативным методом лечения может стать проведение периоперационной полихимиотерапии (паклитаксел, карбоплатин) с последующим выполнением интервальной циторедуктивной операции.

Сторонники интервальных циторедуктивных операций отмечают, что

начало лечения с периоперационной химиотерапии позволяет снизить частоту послеоперационных осложнений, а также улучшить качество жизни пациентов за счёт снижения объёма и агрессивности хирургического вмешательства.

Важнейшим фактором, значимо влияющим на выживаемость больных распространённым раком яичника, является хирургический этап лечения с удалением всех визуально определяемых проявлений заболевания.

Клинические рекомендации российских и международных сообществ предполагают необходимость выполнения хирургического лечения без визуально определяемой остаточной опухоли или с остаточной опухолью, не превышающей размерами 1 см, за исключением случаев, когда это невозможно. Однако точные критерии, характеризующие степень распространения заболевания, и определяющие показания к выполнению первичной циторедукции или назначения периоперационной химиотерапии не определены.

Принятие решения о тактике лечения пациентов с диссеминированными формами рака яичника основывается на оценке распространённости опухолевого процесса. Для определения возможности выполнения циторедуктивной и/или планирования объёма операции, необходимо иметь представление о конкретной локализации очагов карциноматоза и их взаимоотношении с окружающими органами, данные о поражении регионарных лимфатических узлов и наличии отдалённых метастазов.

Российские и международные клинические рекомендации не приводят каких-либо критериев отбора пациентов для выполнения первичной оптимальной циторедукции, нет стандартизированных и широко используемых показаний для проведения периоперационной химиотерапии. Отсутствие данных критериев приводит к тому, что пациентам в разных лечебных учреждениях будет предложена различная тактика лечения. Так как пациенты с распространённым раком яичника представляют крайне гетерогенную группу больных с различной степенью диссеминации опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний, а целью хирургического лечения становится выполнение максимально возможного удаления всех проявлений опухолевого

процесса, исследователи во всём мире разрабатывают прогностические шкалы и модели, позволяющие предсказать исход циторедуктивной хирургии и отобрать ту категорию женщин, кто не получит преимуществ от агрессивной хирургии, выполнение операции которым ухудшит качество, но не увеличит продолжительность жизни.

Попытки внедрения различных моделей с целью оптимизации выбора варианта лечения пациентов распространенным раком яичника, не получили широкого распространения в связи с низкой воспроизводимостью предложенных методов, различий в диагностическом оборудовании и квалификации специалистов, участвующих в обследовании и лечении данной категории больных.

Определение возможности выполнения оптимальных циторедуктивных операций является наиболее значимым и актуальным вопросом тактики ведения пациенток с диссеминированными формами рака яичника для повышения эффективности лечения.

Научная новизна

В ходе диссертационного исследования установлено, что определение индекса перитонеального карциноматоза у пациенток с распространенным раком яичника является важным диагностическим критерием отбора для проведения циторедуктивных операций.

В результате данной работы разработаны критерии оценки распространенности перитонеального карциноматоза, сделаны акценты на выявлении поражения определенных зон, оценена эффективность выявления поражения методами лучевой диагностики, отмечены преимущества и недостатки диагностической лапароскопии.

Сформулированы практические рекомендации по особенностям отбора больных с диссеминированным раком яичника для выполнения циторедуктивных операций.

Научная и практическая значимость работы

В результате данной работы сформулированы критерии оценки распространенности опухолевого процесса при раке яичника на этапе планирования хирургического лечения. Предложенный способ оценки степени распространения опухолевого процесса при помощи определения индекса перитонеального карциноматоза лучевыми методами диагностики и при использовании видеоэндоскопической визуализации позволяет уточнить выраженность внутрибрюшинной диссеминации и персонализировать отбор пациентов для проведения химиотерапии или операции на первом этапе лечения. В исследовании продемонстрированы преимущества и недостатки различных методов диагностики при планировании циторедуктивных вмешательств в зависимости от характера расположения опухолевых очагов.

Основные результаты работы доложены и обсуждены на российских и международных конференциях.

Основные положения диссертации и практические рекомендации внедрены в практическую работу ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России и ФГБУ «НМИЦ им. академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

По теме диссертации опубликовано 10 работ, из них 1 в рецензируемых научных журналах и изданиях, входящих в перечень рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для публикации основных научных результатов диссертации и 2 в отечественных изданиях международной реферативной базы данных и системы цитирования (Scopus).

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

Научное исследование выполнено на клинической базе отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в период с августа 2017 года по сентябрь 2020 года. Исследование одобрено локальным этическим комитетом и основано на анализе достаточной

по объёму выборке, включающей данные 190 пациенток с IIВ-IVВ стадией рака яичника. Научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации, обоснованы, аргументированы и достоверны. Выводы соответствуют поставленным задачам и закономерно вытекают из основных научных положений, защищаемых Яковлевой Марией Георгиевной, имеют несомненное научное и практическое значение. Научные положения диссертационного исследования соответствуют паспорту специальностей 3.1.6 – онкология, лучевая терапия. Методические приёмы, использованные автором, в полной мере отвечают задачам исследования. Полученные данные корректно обработаны с применением современных методов статистики, которые позволяют адекватно оценивать результаты исследования.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация построена по традиционной форме, изложена на 142 страницах и состоит из 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 180 источников, из них 27 отечественных и 153 зарубежных изданий. Диссертация содержит 16 таблиц, иллюстрирована 28 рисунками.

Во **введении** четко сформулированы актуальность темы диссертационного исследования, ее цель и задачи. Представлены данные о научной новизне, теоретической и практической значимости работы, сформулированы положения, выносимые на защиту. Их содержание полностью соответствует задачам проводимого автором исследования. Материалы, представленные во введении, свидетельствуют о пройденной апробации работы диссертанта.

В первой главе (литературный обзор) освещены современные подходы к лечению диссеминированного рака яичников, представлены результаты основных исследований, сравнивающих результаты лечения пациентов в группах первичного хирургического лечения и группах с периперационной химиотерапией.

Проанализированы литературные данные о диагностической значимости магнитно-резонансной томографии, компьютерной томографии, позитронно-эмиссионной томографии в оценке распространенности опухолевого процесса у пациенток с диссеминированными формами рака яичника.

Перечислены основные работы, демонстрирующие эффективность и безопасность применения диагностической лапароскопии у больных распространенным раком яичника.

В обзоре приведены примеры шкал и прогностических моделей, предложенных авторами исследовательских групп в разных странах, позволяющие прогнозировать результаты хирургического лечения у пациенток распространенным раком яичника. В литературном обзоре в достаточной мере отражены дискуссионные вопросы по теме работы.

Вторая глава содержит материалы и методики исследования, детальную характеристику клинического материала, используемые классификации и шкалы. Достоверность результатов, полученных в диссертационной работе, подтверждена обработкой данных с использованием методов статистического анализа.

В третьей главе проведен анализ непосредственных результатов хирургического лечения, проанализирована частота выполнения оптимальных и неоптимальных хирургических вмешательств по размеру остаточной опухоли. В представленном исследовании 76% пациенток первым этапом проводилась периперационная химиотерапия. Благоприятные хирургические результаты (выполнение оптимальных циторедуктивных вмешательств) достигнуты в 72% случаев.

Проанализированы объёмы и сложность выполненных операций в зависимости индекса перитонеального карциноматоза. Продемонстрировано, что степень перитонеального распространения влияла на длительность и сложность хирургического вмешательства, на частоту развития послеоперационных осложнений, однако не оказывала негативного влияния на степень тяжести возникших осложнений.

В работе продемонстрировано влияние первичной тактики лечения и непосредственных результатов хирургического лечения на отдаленные результаты, проанализированы показатели безрецидивной выживаемости в зависимости различных факторов. Установлено, что медиана безрецидивной выживаемости в группе первичных операций значимо отличалась от группы с периоперационной химиотерапией (20 месяцев против 7 месяцев, $p < 0,0001$), а также отмечено, что проведение более 3-4 циклов неоадьювантной химиотерапии оказывает негативное влияние на показатели безрецидивной выживаемости.

Проведен анализ причин выполнения неоптимальных циторедуктивных вмешательств. Установлено, что наиболее трудно диагностируемым поражением является диффузное поражение стенки и брыжейки тонкой кишки и поражение гепатодуоденальной зоны, что в 73% (38/52) и 9% (5/52) соответственно было основной локализацией остаточной опухоли.

В результате работы установлено преимущество лучевых методов диагностики в выявлении поражения гепатодуоденальной зоны по сравнению с диагностической лапароскопией и напротив, выявлена неоспоримая эффективность диагностической лапароскопии в выявлении наиболее трудно диагностируемого поражения стенок и брыжейки тонкой кишки. Чувствительность диагностической лапароскопии в выявлении поражения тонкой кишки составила 93,3%, а специфичность – 100%, чувствительность выявления данного поражения методами лучевой диагностики составила 23,7%, специфичность – 90,1%.

В результате работы установлено, что оценка индекса перитонеального карциноматоза является диагностически значимым критерием отбора пациентов для хирургического лечения, а наибольшая вероятность выполнения оптимальной циторедуктивной операции по индексу перитонеального карциноматоза составляет не более 15 баллов. Пороговое значение, наибольшей чувствительностью, специфичностью и точностью определено в 9, баллов (чувствительность - 92,1%, специфичность - 86,2%, общая точность

87,4%).

Глава 4 посвящена обобщению полученных результатов, обсуждению полученных выводов и их сопоставление с литературными данными.

При ознакомлении с диссертацией не возникает трудностей в понимании, проведенное исследование соответствует поставленной цели и задачам.

Сформулированные диссертантом **выводы** соответствуют поставленным задачам.

Практические рекомендации соответствуют выводам и положениям проведенного исследования.

Автореферат и опубликованные по теме исследования работы полностью отражают содержание диссертации. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет.

В процессе изучения диссертационной работы возникли следующие вопросы:

1. Улучшит ли диагностику распространенности рака яичника на предоперационном этапе внедрение стандартизации заключений врачей лучевой диагностики с использованием классификаций IOTA, ADNEX, O-Rads?
2. Какой объем при распространенном раке яичника и ургентной ситуации должен быть выполнен в гинекологическом стационаре?

Заключение


Диссертация Яковлевой Марии Георгиевны «Предикторы выполнения оптимальной циторедуктивной операции у пациенток с распространенным раком яичников», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Берлева Игоря Викторовича является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задач, имеющих существенное значение для клинической онкологии с целью повышения эффективности лечения больных распространенным раком

яичников путём определения критериев отбора для выполнения оптимальных циторедуктивных операций.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости, объему выполненных исследований, полученных результатов и положений, представленная работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» Постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842, изложенного в новой редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 18.03.2023 №415), требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, и ее автор достоин присуждения искомой ученой степени по специальностям: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Профессор кафедры онкологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», доктор медицинских наук

18.10.23

 Протасова Анна Эдуардовна

Подпись доктора медицинских наук, Протасовой А.Э. заверяю:


Зам. начальника
ПРАВЛЕНИЯ КАДРОВ
Е. П. КРАСНОВА

18.10.2023

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»
Правительства Российской Федерации, Санкт-Петербург
199034, г. Санкт-Петербург, ул. Университетская наб., д 7-9
Телефон +79219198424, e-mail: protasova1966@yandex.ru