

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации КОТИВ Х. Б. «ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ BRCA1-АССОЦИИРОВАННЫМ РАКОМ ЯИЧНИКА» представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 — онкология и 03.01.04 — биохимия

Несмотря на многочисленные исследования, которые проводятся при раке яичников: изучение таргетных препаратов, новых цитостатических агентов, интенсификации режимов химиотерапии, пока не привели к существенному повышению эффективности и улучшению выживаемости больных раком яичников. В последние годы все научные исследования направлены на выявление клинико-морфологических и молекулярно-генетических особенностей заболевания и известно, что на долю РЯ, ассоциированного с наличием герминальных и соматических мутаций в генах BRCA, приходится 15-20% всех эпителиальных опухолей яичника. В настоящее время стандартом лекарственного лечения первой линии больных РЯ, вне зависимости от гистологической формы опухоли, статуса генов BRCA, является платиносодержащая химиотерапия в комбинации с таксанами. При BRCA1-ассоциированных опухолях РЯ отмечается высокая чувствительность к ДНК-повреждающим агентам: препаратам платины, антрациклинам, митомицину. В отношении эффективности таксанов при BRCA1 ассоциированных опухолях данные литературы противоречивы. Повышение эффективности первичного лекарственного лечения больных BRCA1 ассоциированным раком яичников на основании разработки новых режимов и посвящена диссертация КОТИВ Х. Б.

Тестирование было проведено 600 больных распространенным РЯ на наличие герминальных мутаций в гене BRCA1 (BRCA1c.5266dupC, BRCA1 c.4034delA, BRCA1 c.68\_69delAG), которые получали неoadьювантную химиотерапию. Восемьдесят две больные оказались носительницами мутации в гене BRCA1: 77 носительниц повторяющихся мутаций, 5 носительниц редких типов мутаций. В исследование по изучению эффективности схем химиотерапии включена 71 больная BRCA1-ассоциированным РЯ (IIb-IVb стадии по FIGO, (cT2b-3cN0-1M0-1) стадии по TNM).

В проспективном исследовании оценивали эффективность неoadьювантной платиносодержащей химиотерапии с митомицином и цисплатином у 12 больных из 21 с выявленными мутациями. В ретроспективном рукаве 59 больных с мутациями в гене BRCA1 получали различные схемы химиотерапии с таксанами, препаратами платины и антрациклинами.

В группе с митомицином выявлена наиболее высокая частота полных клинических регрессов опухоли (в 50% наблюдений,  $p=0,009$ , критерий Фишера) в сравнении со стандартными схемами. В группе таксансодержащей схемы химиотерапии не наблюдалось полных регрессов опухоли ( $p=0,006$ , критерий Фишера).

После неoadьювантной химиотерапии с митомицином и цисплатином оптимальные циторедуктивные операции выполнены у всех больных (в 100% случаев,  $p=0,003$ , критерий

Фишера). В остальных группах частота оптимальных циторедуктивных операций была ниже чем при лечении с митомицином и цисплатином и составила: в группе ТСбР(ТР) 52% ( $p=0,005$ , критерий Фишера), в группе САР 70% ( $p=0,07$ , критерий Фишера), в группе СР 52% ( $p=0,006$ , критерий Фишера).

При оценке морфологического регресса опухоли в яичнике, полный патоморфоз наблюдался только у больных после неоадьювантной химиотерапии по схеме цисплатин и митомицин (у 3 из 12 больных, в 25% случаев,  $p=0,01$ , критерий Фишера).

При сравнении частоты полных морфологических регрессов метастазов в большом сальнике достоверных различий в группах не выявлено. Однако, после применения таксансодержащей схемы химиотерапии зарегистрирована наиболее высокая частота незначительных регрессов метастазов в большом сальнике в сравнении с остальными группами (в 40% случаев, у 6 из 15 больных,  $p=0,006$ , критерий Фишера).

В исследовании полный патоморфологический регресс первичной опухоли и метастазов в большом сальнике зарегистрирован только в группе неоадьювантной химиотерапии по схеме цисплатин и митомицин (у 2 из 12 больных, в 16,6% случаев) в сравнении со стандартными платиносодержащими схемами ( $p=0,03$ , критерий Фишера). При сравнении гематологической и негематологической токсичности в группе цисплатина с митомицином со стандартными платиносодержащими схемами статистически значимых различий не выявлено ( $p>0,05$ , критерий Фишера).

В группе больных, которые получали цисплатин с митомицином за период наблюдения зарегистрировано 4 рецидива заболевания: у одной пациентки диагностировано увеличение внутригрудных лимфатических узлов (через 2 мес.), у трех пациенток выявлен канцероматоз брюшины (через 4 мес., 6,2 мес. и 7,2 мес.).

У больных после стандартных платиносодержащих схем неоадьювантной химиотерапии установлены следующие медианы безрецидивного периода: в группе СР – 12,5 мес., в группе САР – 12 мес., в группе ТСбР(ТР) – 12,75 мес., в группе Р – 12,1 мес. В проспективном исследовании медианы отдаленных исследований не достигнуты.

В группе неоадьювантной химиотерапии по схеме цисплатин и митомицин у всех больных зарегистрирован объективный ответ на лечение, выполнена циторедуктивная операция в оптимальном объеме, установлена высокая частота полных патоморфологических регрессов опухоли, что является прогностическими факторами, значимо улучшающими безрецидивную и общую выживаемость больных.

Непосредственные результаты лечения (частота объективного ответа, объем циторедуктивных операций, степень патоморфологического регресса опухоли) подтверждают более высокую эффективность новой схемы по сравнению с традиционным лечением.

Выводы вытекают из результатов работы и отражают ее содержание. На их основе разработаны четкие практические рекомендации по неоадьювантному лечению больных BRCA1 ассоциированного рака яичников.

Замечаний по автореферату нет.

