

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук, профессора Максимова Сергея Яновича  
на диссертацию Котив Христины Богдановны  
на тему: «Выбор оптимальной терапии у больных BRCA1-ассоциированным  
раком яичника», представленной на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук по специальности: 14.01.12 – онкология, 03.01.04 – биохимия

### **АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

Рак яичника занимает 7-е место в структуре общей онкологической заболеваемости и 5-е место среди причин смерти от всех злокачественных новообразований у женщин. Бессимптомное течение болезни на ранних стадиях, отсутствие скрининга приводит к тому, что у большинства пациенток диагноз устанавливают при распространенной форме заболевания.

Проблема лекарственной терапии больных злокачественными опухолями яичника является весьма актуальной. Несмотря на значимые достижения в химиотерапии, фармакологии, по-прежнему результаты лечения пациентов остаются неудовлетворительными, рак яичника занимает лидирующую позицию в структуре смертности среди онкогинекологических заболеваний.

Научные исследования доказывают, что «генетический портрет» опухоли имеет предиктивное значение в определении чувствительности к лекарственной терапии. Достижения молекулярной онкологии, идентификация генов BRCA открыло новую эру в изучении наследственного рака яичника. Все больше научных данных свидетельствуют о биологической обособленности наследственно-обусловленных опухолей от спорадических форм, их отличии как в характере клинического течения, так и в чувствительности к лекарственной терапии.

В настоящее время отсутствуют стандарты химиотерапевтического лечения больных BRCA-ассоциированным раком яичника, что обусловлено

недостаточным объемом данных и противоречивыми результатами исследований. Современные рекомендации по выбору схем химиотерапии для пациенток наследственными опухолями аналогичны таковым при спорадической форме. По этой причине весьма актуальным является изучение эффективности схем лекарственной терапии у пациенток BRCA-ассоциированным раком яичника, что позволит индивидуализировать лечебную тактику и улучшить результаты лечения.

### НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ И ДОСТОВЕРНОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ

В диссертации Котив Х.Б. оценила эффективность различных схем неoadьювантной химиотерапии у больных BRCA1-ассоциированным раком яичника ( $n=71$ ), получавших лечение в период с 2000 г. по 2017 г. На клиническом материале выполнен сравнительный анализ непосредственных результатов лечения (частоты объективного ответа, патоморфологического ответа, объема циторедуктивной операции) при применении стандартных платиносодержащих схем химиотерапии с режимом на основе алкилирующих агентов цисплатина и митомицина. Такой анализ выполнен впервые в нашей стране в рамках диссертационной работы, что обуславливает научную новизну и практическую значимость исследования. Автором оценены показатели выживаемости больных в зависимости от непосредственных результатов лечения.

Все научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации аргументированы, обоснованы и достоверны, что обеспечено достаточным числом наблюдений, использованием методов современного статистического анализа с применением пакета прикладных программ «MS Office Excel», «Statistica for Windows v. 7.0». В работе автор применяла методы непараметрической статистики для малых выборок, что является необходимым условием правильной статистической обработки изучаемых данных.

## НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Результаты диссертационного исследования имеют несомненную практическую и научную значимость. Данные о чувствительности наследственного рака яичника к различным схемам химиотерапии имеют важное значение в клинической практике при выборе комбинации цитостатиков. В исследовании доказана высокая эффективность и приемлемый уровень токсичности комбинации цисплатина и митомицина в неoadьювантной химиотерапии больных BRCA1-ассоциированным раком яичника.

## ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ РАБОТЫ

Диссертация выполнена традиционно и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа изложена на 132 страницах машинописного текста и включает таблицы, графики, рисунки и фотографии. Библиографический указатель содержит 180 источников. Диссертация написана хорошим литературным языком, читается с интересом.

**Во введении** автор обосновывает актуальность избранной темы, формулирует цель, задачи диссертации, а также научную новизну, практическое значение работы и положения, выносимые на защиту.

**В обзоре литературы (первая глава)** представлены сведения об эпидемиологии, патогенезе, биологической особенности наследственного рака яичника. Подробно описаны особенности лекарственного лечения больных BRCA-ассоциированным раком яичника. Нерешенные проблемы, отраженные в обзоре, послужили основой для диссертационного исследования. Автор хорошо ориентируется как в отечественной, так и в зарубежной литературе, убедительно аргументирует актуальность работы. Главу можно было бы дополнить данными отечественных исследователей об эффективности схем лекарственной терапии у больных наследственным раком яичника, хотя таких работ на сегодняшний день крайне мало.

**Во второй главе** диссертации описаны материалы и методы исследования. Из достаточно большой группы больных ( $n=600$ ), получавших неоадьювантную химиотерапию, выделена группа с наследственными мутациями в гене BRCA1 ( $n=71$ ). Описана методика и результаты молекулярно-генетического тестирования пациенток. Установлена частота встречаемости наследственных мутаций в гене BRCA1 у больных распространенным раком яичника. Данный раздел выполнен на хорошем методическом уровне, что позволяет автору корректно проанализировать набранный материал и получить достоверные результаты.

**Третья глава «Результаты собственных исследований»** включает шесть подразделов: клиническая характеристика обследованных больных, анализ клинической эффективности неоадьювантной химиотерапии, результаты хирургического лечения, оценка степени патоморфологического регресса опухоли, токсичности неоадьювантной химиотерапии, анализ ближайших и отдаленных результатов. В работе показаны преимущества новой схемы химиотерапии – достигнута высокая частота объективного ответа и оптимальных циторедуктивных операций. Только в группе «MP» зарегистрирован полный патоморфологический регресс первичной опухоли и метастазов в большом сальнике. Проведенный автором сравнительный анализ гематологической и негематологической токсичности изучаемых схем химиотерапии показал сопоставимые результаты. В диссертации доказано, что важным прогностическим фактором безрецидивной и общей выживаемости больных является объем остаточной опухоли после циторедуктивной операции.

**Четвертая глава** представляет краткую характеристику исследования с обсуждением его результатов.

Диссертация заканчивается выводами и практическими рекомендациями. Выводы достаточно точно отражают результаты диссертации. Достоверность результатов подтверждается достаточным числом наблюдений, правильной статистической обработкой. Практические рекомендации соответствуют выводам и основным положениям проведенного исследования.

Автореферат и опубликованные по теме исследования работы полностью отражают содержание диссертации.

## РЕКОМЕНДАЦИИ К ДАЛЬНЕЙШЕМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты исследования могут быть применены в клинической практике при выборе схем лекарственной терапии в лечении больных BRCA1-ассоциированным раком яичника.

Эффективность комбинации цисплатина и митомицина превысила эффективность стандартных платиносодержащих схем. Вероятно, больные раком яичника, носительницы наследственных мутаций в гене BRCA1, требуют особого подхода в лечении, который может отличаться от общепринятых стандартов.

Результаты исследования внедрены в работу отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России, ГБУЗ «ЛООД» Минздрава России, СПбГУЗ «ГКОД» Минздрава России.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Котив Христины Богдановны «Выбор оптимальной терапии у больных BRCA1-ассоциированным раком яичника», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора И.В. Берлева, доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента РАН Е.Н. Имянитова является самостоятельной законченной научно-исследовательской работой, имеющей существенное значение для онкологии, в которой содержится решение научно-практической задачи – оценена эффективность различных схем химиотерапии в лечении больных BRCA1-ассоциированным раком. Диссертационная работа соответствует требованиям ВАК РФ (Постановление Правительства РФ № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013

- г.) предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «онкология» (14.01.12), «биохимия» (03.01.04), а ее автор заслуживает искомой степени.

Заведующий гинекологическим отделением  
ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический  
научно-практический центр специализированных  
видов медицинской помощи (онкологический)»  
доктор медицинских наук, профессор

С.Я.Максимов

«16» мая 2018 г.

+7(812) 573-91-31

E-mail: nponkcentr@zdrav.spb.ru

197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный,  
ул. Ленинградская, д.68, литера А.

Подпись проф. Максимова С.Я. заверяю  
Заместитель директора Центра

В.В.Егоренков

