

яичника не систематизированы, что во многом обусловлено редкостью встречаемой патологии. В настоящее время выбор химиотерапии первой линии у больных раком яичника (РЯ) не зависит от статуса генов BRCA. Основным недостатком такого подхода является отсутствие учета индивидуальных особенностей, что неизбежно сопровождается снижением ожидаемой эффективности терапии. Все вышесказанное обуславливает актуальность проведения исследований по изучению эффективности различных режимов химиотерапии у больных раком яичника, носительниц мутации в генах BRCA.

Научная новизна

Научная новизна определяется прежде всего тем, что автором впервые выполнен сравнительный анализ клинической эффективности различных режимов неoadьювантной химиотерапии у больных наследственным раком яичника. Изучена эффективность и токсичность новой схемы комбинированной химиотерапии на основе алкилирующих агентов – цисплатина и митомицина («MP»). На основании проведенной работы определена роль схемы цисплатин и митомицин в лечении больных BRCA-ассоциированным раком яичника.

Научно-практическая значимость

Проведенное исследование доказало высокую эффективность и приемлемый уровень токсичности комбинации цисплатина и митомицина у больных BRCA1-ассоциированным раком яичника. По совокупности полученных данных эффективность схемы «MP» превышает эффективность стандартных платиносодержащих схем лекарственной терапии у больных BRCA1-ассоциированным раком яичника. Результаты молекулярно-генетического тестирования больных раком яичника позволяют определить потенциально наиболее эффективные схемы лекарственной терапии.

Степень обоснованности положений, сформулированных в диссертации

Достоверность основных положений и выводов диссертационной работы не вызывают сомнений. Дизайн исследования понятен, логичен и позволяет произвести правильную оценку эффективности неoadьювантного лечения больных РЯ носительниц мутаций в гене BRCA1. Работа основана на анализе весомого репрезентативного материал: выполнен молекулярно-генетический анализ 600 больных распространенным нерезектабельным раком яичника, выявлены 82 носительницы мутации. Необходимо отметить хорошее материальное и детально проработанное методическое обеспечение исследования. Количество включенных в анализ больных вполне достаточно для

получения достоверных результатов. Все лечебные и диагностические процедуры, включая молекулярно-генетический анализ, выполнены на современном высокотехнологическом уровне.

Автором проанализирована эффективность различных платин-содержащих схем неоадьювантной химиотерапии в группе больных РЯ, несущих мутацию в гене BRCA1. На первом этапе работы оценена степень клинического и патоморфологического регресса. Наилучшие результаты получены при химиотерапии по схеме МР (митомицин+цисплатин): частота объективных ответов (частичный и полный регресс) достоверно отличалась от других схем терапии и составила 100%, а полный регресс достигнут в 25% случаев. Это говорит как о непосредственной эффективности лечения, так и потенциальной возможности изучаемой схемы улучшить показатели безрецидивной и общей выживаемости. Несмотря на то, что в работе не оценены отдаленные результаты лечения в зависимости от схемы предоперационной химиотерапии, полученные данные все же являются полезными с точки зрения перспективности дальнейшего изучения эффективности платин-содержащих схем у больных с BRCA1 ассоциированным РЯ.

На следующем этапе работы выполнен анализ значимости влияния таких факторов как клиничко-патоморфологического регресс и объем циторедуктивной операции на отдаленные результаты лечения. Выявлено достоверное влияние клинического регресса и объема операции на медиану безрецидивного периода. Кроме того, автором отмечено, что выраженный лечебный патоморфоз по сравнению с незначительным регрессом приводит практически к двукратному увеличению медианы безрецидивного периода. Однако статистической значимости эти отличия не достигают. Что касается общей выживаемости, то на данный показатель достоверно влиял только объем интервальной циторедуктивной операции после неоадьювантной химиотерапии.

На основании полученных данных автор исследования совершенно справедливо дает обоснование необходимости оценки генетического фона для выбора не стандартного, а индивидуального лечения больных с местно-распространенными формами РЯ.

В заключении необходимо отметить, что достоверность полученных автором данных не вызывает сомнений, так как они базируются на анализе современной литературы, собственных результатах, полученных при правильно выбранных методиках исследования (включающих в том числе оценку молекулярного статуса) и корректной статистической обработке материала.

Структура и содержание диссертации

Работа изложена на 132 страницах машинописного текста, иллюстрирована 41 рисунком и содержит 25 таблицами. Состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, заключение), выводов и списка литературы. Список литературы включает 180 источников, в том числе 10 отечественных и 170 зарубежных изданий.

Во введении автор обосновывает актуальность проведенной работы, определяет цель и задачи, научную новизну и практическую значимость исследования.

В первой главе представлен обзор литературы, в котором автор последовательно излагает взгляды исследователей на проблему лекарственной терапии больных наследственными опухолями яичника. Автором раскрыты вопросы эпидемиологии, биологической особенности и молекулярно-генетических аспектов канцерогенеза BRCA1-ассоциированного рака яичника.

Во второй главе дано описание материалов и методов исследования, определен дизайн работы. Показано, что материалом для исследования послужили 600 больных распространенным нерезектабельным раком яичника, которым выполнено молекулярно-генетическое тестирование на носительство мутаций в гене BRCA1. При молекулярно-генетическом анализе выявлена группа больных наследственным раком яичника, у которых изучали эффективность различных режимов неoadъювантной химиотерапии.

Особый интерес представляет собой проспективная часть исследования, в которой анализировали эффективность и токсичность новой схемы неoadъювантной химиотерапии («MP»). Учитывая редкость выявления мутаций в генах BRCA у больных раком яичника, работа выполнялась в нескольких центрах: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, ГБУЗ «Ленинградский областной онкологический диспансер» Минздрава России, СПбГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» Минздрава России. Анализ полученных результатов проводился с использованием непараметрических методов статистики.

Третья глава посвящена результатам собственных исследований. В диссертационной работе на клиническом материале выполнен сравнительный анализ эффективности стандартных платиносодержащих схем неoadъювантной химиотерапии со схемой цисплатин и митомицин. Оценена клиническая эффективность, проанализированы результаты циторедуктивных операций, степень патоморфологического регресса опухоли в исследуемых группах. Анализ токсичности на фоне применения химиотерапии по схеме «MP» проведен достаточно полно. Проанализированы ближайшие отдаленные результаты лечения больных. Установлены факторы, оказывающие влияние на продолжительность

ремиссии и на общую выживаемость пациенток. Принципиально важными представляются выявленные преимущества новой схемы химиотерапии в сравнении с традиционными режимами по непосредственным результатам лечения.

В четвертой главе представлена краткая характеристика исследования с обсуждением его результатов. Автор проводит оценку полученных результатов, сопоставляет их с данными литературы, дает научную трактовку основных данных собственного исследования.

Выводы диссертации объективны, достоверны и полностью соответствуют главным итогам проведенного исследования. Опубликованные научные работы и автореферат достаточно полно отражают содержание диссертации.

Вопросы и замечания. Замечания принципиального характера по работе нет.

Вопрос. Производилось ли сопоставление эффективности изучаемых в работе платин-содержащих схем химиотерапии у больных с BRCA-ассоциированными и спорадическими формами рака яичника?

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационной работы Котив Х.Б. «Выбор оптимальной терапии у больных BRCA1-ассоциированным раком яичника», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, внедрены и используются в отделении онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, ГБУЗ «Ленинградский областной онкологический диспансер» Минздрава России, СПбГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» Минздрава России.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты представленного исследования могут быть использованы в практической деятельности специализированных онкологических лечебных учреждений при планировании и выборе оптимальной тактики хирургического и системного лечения больных раком яичников, а также использованы в учебном процессе на кафедрах онкологии медицинских вузов.

Заключение

Диссертация Котив Христины Богдановны является законченной научно-квалификационной работой. В диссертационной работе содержится решение научно-практической задачи, имеющих существенное значение для клинической онкологии в

плане повышения эффективности лечения больных BRCA1-ассоциированным раком яичника.

По своей актуальности, объему проведенного исследования, научной новизне, практической значимости и представленным результатам диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями от 21.04.2016г., №335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Котив Христина Богдановна, заслуживает присуждения искомой степени по специальностям 14.01.12 – онкология и 03.01.04 – биохимия.

Отзыв обсужден на совместном заседании кафедры онкологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России и кафедры биохимии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, протокол заседания № 9 от 14 мая 2018 года.

Отзыв составил:

Профессор кафедры онкологии
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор



В.Н. Клименко

Подпись руки заверяю: *В.Н. Клименко*
Спец. по кадрам *М.С. Сидорова*
"14" 05 2018г.

Профессор кафедры биологической химии
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор



Л.В.Галебская

Подпись руки заверяю: *Л.В. Галебская*
Спец. по кадрам *М.С. Сидорова*
"14" 05 2018г.

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
Телефон: 8(812)338-78-95, E-mail: info@1spbgmu.ru, Сайт: www.1spbgmu.ru/ru/
Адрес: 197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург,
ул. Льва Толстого, д. 6-8, 8(812) 338-71-66 сайт: 1spbgmu.ru