

ОТЗЫВ
ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента РАН

Иванова Андрея Михайловича

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 Котив Х.Б. определяется тем, что ежегодно в мире диагностируют более 238 тысяч новых случаев и более 150 тысяч женщин погибают от злокачественных опухолей яичника по данным МАИР. В структуре общей онкологической заболеваемости женского населения рак яичников занимает седьмое место и является ведущей причиной смерти в ряду онкогинекологических заболеваний.

В последние годы научные исследования направлены на персонализацию лекарственного лечения на основании выявления молекулярных факторов, прогнозирующих эффективность терапии. Идентификация генов BRCA в конце XX века позволило по-новому рассмотреть некоторые стороны канцерогенеза наследственных опухолей. Карциномы яичника, ассоциированные с наличием герминальных мутаций в генах BRCA, составляют 15% от всех злокачественных новообразований данной локализации. Нарушение механизма гомологичной рекомбинации ДНК у больных наследственным раком яичника детерминирует высокую чувствительность опухоли к ДНК-повреждающим агентам. Согласно результатам последних исследований, BRCA-ассоциированный рак яичников характеризуется иным профилем чувствительности в сравнении со спорадической формой заболевания. Однако, в литературе представлены разрозненные данные об эффективности схем химиотерапии у больных BRCA1-ассоциированным раком яичника. В настоящее время отсутствуют рекомендации для проведения неoadьювантной химиотерапии у больных раком яичников с

мутациями в генах репарации. Изучение эффективности схем химиотерапии у больных наследственным раком яичников является актуальной проблемой современной онкологии.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость. Представленная диссертация посвящена изучению эффективности схем неoadъювантной химиотерапии у больных BRCA1-ассоциированным раком яичника. Принципиальное отличие данной работы от ранее опубликованных заключается в сравнительном анализе эффективности различных комбинаций цитостатиков в лечении больных наследственным раком яичников. В большинстве представленных исследований авторы сравнивали чувствительность наследственной и спорадической формы заболевания к схемам химиотерапии.

В диссертационной работе Котив Х.Б. оценила эффективность и токсичность новой схемы неoadъювантной химиотерапии на основе комбинации цисплатина и митомицина («MP») у больных BRCA1-позитивным раком яичника. Впервые на достаточно большом клиническом материале (n=71), с учетом сложности выявления носителей мутаций и дорогостоящей диагностических методик, редкости встречаемой патологии, выполнено сравнение эффективности стандартных платиносодержащих схем химиотерапии с новым режимом лечения.

Представлен статистический анализ всех исследуемых параметров с необходимым определением уровня достоверности полученных различий.

Полученные данные о чувствительности BRCA1-ассоциированного рака яичника имеют значение в практическом здравоохранении при выборе оптимальной схемы лекарственного лечения. Результаты исследования свидетельствуют о высокой эффективности комбинации цисплатина и митомицина в неoadъювантной терапии у больных BRCA1-позитивным раком яичника.

Степень обоснованности и достоверности результатов, положений и выводов. Работа выполнена на высоком научно-техническом и методическом уровне с использованием общепринятых и новых диагностических методик, а также статистических методов с использованием компьютерных программ, адекватных сформулированным автором задачам исследования.

Результаты исследования проанализированы с использованием современных статистических методов, что подтверждает их обоснованность и достоверность.

Сформулированные автором выводы соответствуют поставленным задачам и достаточно полно раскрывают цель научной работы.

Оценка основного содержания работы. Диссертация Котив Х.Б. написана хорошим литературным языком, содержит большое число таблиц, иллюстрирована различными вариантами графиков. Работа изложена на 132 страницах и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, приложений и списка литературы, включающего 180 источников, из них 10 отечественных и 170 зарубежных изданий.

Введение традиционно включает краткое обоснование актуальности исследования, научную новизну и практическую значимость работы. Цель исследования сформулирована четко и согласуется с поставленными задачами. Автор выносит на защиту два положения – комбинация цисплатина и митомицина является эффективной схемой неoadъювантной химиотерапии у больных BRCA1-ассоциированным раком яичника; применение стандартных платиносодержащих схем неoadъювантной химиотерапии не сопровождается полным патоморфологическим ответом первичной опухоли и метастазов в большом сальнике.

Обзор литературы содержит 4 подглавы, посвященные статистике заболеваемости, молекулярно-генетическим аспектам канцерогенеза, биологической особенности наследственного рака яичника, вопросам лекарственной терапии. Автор представила данные экспериментальных лабораторных исследований и клинических работ, посвященных изучению

эффективности цитостатиков у больных BRCA-ассоциированным раком яичника, обосновала целесообразность комбинации цисплатина и митомицина в химиотерапии данной категории больных.

Глава II «Материалы и методы исследования» включает дизайн работы и описание методов исследования. Дизайн исследования заслуживает отдельного внимания. За 17 лет, в период с 2000 по 2017 гг., выполнено молекулярно-генетическое тестирование 600 больных распространенным нерезектабельным раком яичника на носительство повторяющихся герминальных мутаций в гене BRCA1: в проспективном исследовании протестировано 218 пациенток, в ретроспективном – 382. В исследование по изучению эффективности схем неoadъювантной химиотерапии включена 71 пациентка. При разделении больных на группы, численность пациенток остается достаточной для применением методов непараметрической статистики для малых выборок, что позволяет автору получить достоверные результаты. Подразделы главы, посвященные отдельным методам исследования написаны одновременно кратко и достаточно детально.

В главе III «Результаты собственных исследований» автор приводит анализ клинической эффективности схем неoadъювантной химиотерапии в исследуемых группах, оценивает объем интервальной циторедуктивной операции, сравнивает степень патоморфологического регресса опухоли. Подробно описана токсичность нового режима химиотерапии («MP»). Выполнен сравнительный анализ показателей безрецидивной и общей выживаемости больных в зависимости от непосредственных результатов лечения. На фоне применения схемы «MP» в неoadъювантном режиме у всех пациенток зарегистрирован объективный ответ, что позволило выполнить циторедуктивную операцию в оптимальном объеме, выявлена высокая частота полных патоморфологических регрессов.

В Главе IV «Заключение» Котив Х.Б. представляет краткую характеристику работы, сопоставляет собственные результаты с данными других авторов, что имеет важное значение для объективной оценки полученных данных.

Выводы и практические рекомендации соответствуют цели исследования и поставленным задачам, отражают результаты работы. Определена роль

комбинации цисплатина и митомицина в лечении BRCA1-ассоциированного рака яичника.

В автореферате отражены все разделы и положения диссертации. По теме опубликовано 14 работ в научных журналах, из них 7 статей в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, 1 - в зарубежном издании.

При прочтении диссертации возникли вопросы:

1. Какие дополнительные молекулярно-генетические исследования, по мнению автора, перспективны для прогнозирования эффективности химиотерапии рака яичника?

2. Какие проблемные вопросы повышения эффективности терапии рака яичника автор планирует изучить в будущем?

Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению диссертационного исследования нет. Выполненное диссертационное исследование заслуживает положительной оценки.


Заключение

Таким образом, диссертация Х.Б. Котив на тему «Выбор оптимальной терапии у больных BRCA1-ассоциированным раком яичника», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – «онкология», 03.01.04 – «биохимия» является научной квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение актуальной задачи – повышение эффективности схем лекарственной терапии у больных наследственным раком яичника.

По объему проведенного исследования, научной новизне и практической значимости полученных автором результатов работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» №842 от 24 сентября 2013 года (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года №335), предъявляемым к диссертации на

соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а автор заслуживает
искомой степени по специальности 14.01.12 – «онкология», 03.01.04 –
«биохимия».

Заведующий кафедрой клинической биохимии и лабораторной диагностики
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН



Иванов Андрей Михайлович

18 мая 2018 г.

ПОДЛИННОСТЬ ПОДПИСИ

ЗАВЕРЯЮ

ЗАМЕСТИТЕЛЬ НАЧАЛЬНИКА
ОТДЕЛА КАДРОВ ВМЕД
ПОДПОЛКОВНИК МЕДИЦИНСКОЙ СЛУЖБЫ

А. ШУБАЛЕЙКО



+7(812)667-71-18

E-mail: vmeda-na@mail.ru

194044, ул. Академика Лебедева, д. 6, литера Ж,

г. Санкт-Петербург, Россия