

Отзыв официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора кафедры онкологии СПбГУ, Протасовой Анны Эдуардовны на диссертацию Вышинской Екатерины Александровны на тему: «Повышение эффективности химиотерапии канцероматоза брюшной полости на модели перевиваемого рака яичников с помощью интраперитонеальной химиотерапии», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Актуальность темы диссертации

Лечение пациенток диссеминированным раком яичника продолжает оставаться актуальной проблемой в связи с поздней диагностикой опухолевого процесса и высокими показателями смертности. По данным Международного агентства по изучению рака, в структуре онкогинекологической заболеваемости в мире рак яичника занимает 3-е место, уступая раку шейки и тела матки. В 2018 году в мире выявлено 295 414 новых случаев рака яичника и зарегистрировано 184 799 смертей от него.

В структуре онкологической заболеваемости женского населения в России рак яичника находится на 9 месте и на 3-ем месте среди онкогинекологических опухолей. Число новых случаев рака яичника приближается к 15 000 в год (14 567 в 2017 г.), среди которых на долю III-IV стадии опухолевого процесса приходится 58,5% случаев. В структуре онкологической смертности женского населения рак яичника занимает 7-е место, а число умерших достигло 7 685 женщин в 2017 г. Летальность больных раком яичника на первом году наблюдения составляет 20,9%, а пятилетняя выживаемость не превышает 35%.

Рак яичника объединяет истинный рак яичника, рак маточной трубы и первичную перитонеальную карциному. В настоящее время считается, что наилучшие результаты лечения больных раком яичника можно достичь комбинированным методом (операция в сочетании с химиотерапией). В 1950 году интраперитонеальная химиотерапия была впервые использована для лечения злокачественных асцитов, а в конце 1960 годов эффективность внутрибрюшинного введения химиотерапевтических препаратов начала активно изучаться. Многие исследования показали, что при введении химиотерапевтических препаратов в брюшную полость происходит их более медленное выведение. Поскольку для рака яичника, как правило, характерно распространение в пределах органов брюшной полости и малого таза, была предложена альтернатива внутривенному введению химиопрепаратов – интраперитонеальная цитостатическая терапия. Роль и место внутрибрюшинной химиотерапии в лечении больных диссеминированным раком яичника остается спорным, однако в ряде исследований данный способ введения противоопухолевых препаратов продемонстрировал впечатляющие результаты. В настоящее время продолжается дальнейший поиск лекарственных препаратов и их комбинаций для интраперитонеальной химиотерапии. В связи с этим проведение экспериментальных исследований по изучению интраперитонеальной химиотерапии, позволяющих в относительно короткие сроки оценить эффективность внутрибрюшинной химиотерапии с различными противоопухолевыми препаратами, разработать новые схемы внутрибрюшинной и внутрибрюшинной в сочетании с внутривенной полихимиотерапией, оценить их эффективность, сформулировать рекомендации для дальнейших клинических исследований, является актуальным.

В представленном исследовании Вышинской Е.А. впервые на модели опухоли яичника изучена эффективность противоопухолевых препаратов при внутрибрюшинном введении, проведено сравнение внутрибрюшинного и внутривенного введения цитостатиков, разработаны новые схемы внутрибрюшинной и комбинированной (внутрибрюшинной в сочетании с внутривенной) полихимиотерапии и оценена их эффективность.

Научно-практическая значимость диссертационной работы

Диссертант в работе оценил и сравнил противоопухолевый эффект химиопрепаратов на модели асцитной формы опухоли яичника у крыс самок линии Вистар при их внутривенном, внутрибрюшинном введении, а также в сочетании методов введения различных комбинаций химиотерапии. Полученные результаты в экспериментальной работе свидетельствуют о том, что применение интраперитонеальной химиотерапии может быть более широко внедрено в клиническую практику, а также расширен список препаратов для внутрибрюшинного пути введения.

Оценка структуры и содержание работы.

Диссертационное исследование Вышинской Екатерины Александровны построено по традиционной форме, изложено на 125 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Приведено 108 источников, в том числе 31 отечественных и 77 зарубежных авторов. Диссертация содержит 14 таблиц и 17 рисунков.

Во введении автором отражаются актуальность тематики исследования, формулируется цель и задачи, научная новизна, практическая значимость,

приводится методология и оценка степени достоверности результатов исследования, а также положения, выносимые на защиту.

В 1 главе (Обзор литературы) автор описывает современное состояние рассматриваемой проблемы, приводя последние данные по эпидемиологии рака яичника, описывает применяемые методы лечения. Представлены дискуссионные аспекты применения внутрибрюшинной химиотерапии в лечении диссеминированного рака яичника: описаны преимущества и недостатки метода, приведены и проанализированы результаты выполненных клинических исследований. Представлены экспериментальные доклинические модели рака яичника, их положительные и отрицательные стороны. Дается характеристика лекарственных препаратов, используемых для внутрибрюшинной химиотерапии при раке яичника, приводится информация об отечественном противоопухолевом препарате – диоксадэте. Диоксадэт относится к группе алкилирующих соединений, обладает высоким контактным противоопухолевым действием и уникальными физико-химическими свойствами, такими как одновременная липофильность и гидрофильность, что позволяет вводить препарат в жировых (в том числе рентгеноконтрастных средах) и в водных растворах (при специфических выпотах в серозные полости). Диоксадэт прошел доклинические и клинические исследования и разрешен для медицинского применения, в частности для лечения рака яичника. Показания к применению диоксадэта: системная и внутрисполостная химиотерапия (внутриплевральное и внутрибрюшинное введение) при асцитических формах рака яичника, местно-распространенных и диссеминированных формах рака молочной железы и рака легкого. В настоящее время закончился срок действия регистрационных документов на препарат, однако диоксадэт представляется

перспективным для интраперитонеальной химиотерапии при распространенной форме рака яичника.

Во 2 главе (Материалы и методы исследования) автором приведена характеристика использованных лабораторных животных: эксперименты проведены на 459 крысах-самках Вистар Федерального Государственного унитарного предприятия "Питомник лабораторных животных "Рапполово" (Россия, Ленинградская область), возраст животных 1,5–2,5 месяца, начальная масса тела 150–180 г., условия их содержания и рандомизация. Все манипуляции с животным проводились в соответствии с этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (принята в Страсбурге 18.03.1986 и подтверждена 15.06.2006) и по правилам ГОСТ 33216-2014 "Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами". Подробно описаны методики пассажа и перевивки опухоли яичника для моделирования диссеминированного опухолевого процесса, методы цитологического и гистологического исследований, используемые противоопухолевые препараты. Представлен дизайн эксперимента по изучению эффективности внутрибрюшинной химиотерапии. Представлены методы статистического анализа полученных данных.

В 3 главе Вышинской Е. А. изложены результаты собственных исследований. Опухоль яичника прививалась у 100% крыс. Представлены макро- и микроскопические препараты перитонеального канцероматоза у крыс и дана его характеристика. Приведены результаты показателей выживаемости животных. При внутрибрюшинной химиотерапии в монорежиме наиболее выраженные противоопухолевые эффекты

наблюдались у мелфалана, диоксидэа и цисплатина, увеличение медианы общей выживаемости после внутрибрюшинного введения составило соответственно 135%, 100% и 87%. Внутрибрюшинное введение мелфалана, диоксидэа и цисплатина по сравнению с их внутривенным введением увеличивает медиану общей выживаемости соответственно на 196%, 173% и 171%. Использование паклитаксела и митомидина при их внутрибрюшинном и внутривенном введении не показало значимого отличия эффективности. Разработаны и изучены новые схемы внутрибрюшинной полихимиотерапии: так комбинация диоксидэа с цисплатином увеличивает медиану общей выживаемости на 306% по сравнению с контролем и на 43% по сравнению с наиболее эффективными препаратами: цисплатином и диоксидэтом, введение диоксидэа с циклофосфамидом повышает показатели выживаемости на 278% по сравнению с контролем и на 33% по сравнению с диоксидэтом в моно-режиме. Комбинация диоксидэа с паклитакселом увеличивает медиану общей выживаемости на 133% по сравнению с контролем и на 32% по сравнению с диоксидэтом. Комбинированный режим внутрибрюшинного введения диоксидэа с гемцитабином не дает преимуществ по сравнению с монотерапией данными препаратами. Сочетание диоксидэа с мелфаланом увеличивает медиану общей выживаемости на 186% по сравнению с контролем и на 41% по сравнению с монохимиотерапией мелфаланом. Комбинация внутрибрюшинного введения диоксидэа с митомидином не дает преимуществ по сравнению с монотерапией данными препаратами. Разработаны и изучены новые схемы комбинированной (внутрибрюшинной в сочетании с внутривенной) полихимиотерапии: комбинация диоксидэа, вводимого внутрибрюшинно, с паклитакселом, вводимым внутривенно увеличивает медиану общей выживаемости по сравнению с контролем без лечения и наиболее эффективным препаратом (диоксидэтом) соответственно на 179 и 59%. Комбинация диоксидэа, вводимого внутрибрюшинно, с

митомицином, вводимым внутривенно, не дает преимуществ по сравнению с монотерапией данными препаратами.

В 4 главе Вышинской Екатериной Александровной проведено обобщение результатов экспериментального исследования, эффективности интраперитонеальной химиотерапии диссеминированного рака яичника у крыс-самок и сопоставление их с литературными данными.

Диссертационное исследование заканчивается **выводами**, логично следующими из результатов работы и соответствующими задачам. Сформулированы практические рекомендации.

Для повышения эффективности лечения больных раком яичника по результатам данного исследования противоопухолевые препараты диоксадэт, цисплатин и мелфалан, а также схемы полихимиотерапии: диоксадэт внутривенно в сочетании с паклитакселом внутривенно, диоксадэт внутривенно в сочетании с мелфаланом внутривенно, диоксадэт внутривенно в сочетании с паклитакселом внутривенно, диоксадэт внутривенно в сочетании с цисплатином внутривенно, диоксадэт внутривенно в сочетании с циклофосфамидом внутривенно. могут быть рекомендованы для дальнейших клинических исследований у больных с диссеминированными формами рака яичника в виде интраперитонеальной химиотерапии.

Материалы диссертации полностью отражены в автореферате, а также в 20 опубликованных работах, из которых – 8 статей в научных журналах, рекомендованных ВАК.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет.

В порядке дискуссии хотелось бы задать диссертанту следующие вопросы:

1. Какие схемы полихимиотерапии канцероматоза брюшной полости у больных раком яичника могут быть не только более эффективными, но и менее токсичными: комбинация только внутривнутрибрюшинного введения противоопухолевых лекарственных препаратов или комбинация внутривнутрибрюшинного и внутривенного введения препаратов?

2. Можно ли ожидать, что отечественный противоопухолевый лекарственный препарат диоксадэт будет эффективным у больных с платинорезистентным рецидивом рака яичника при интраперитонеальном введении?

Заключение

Диссертация Вышинской Екатерины Александровны на тему «Повышение эффективности химиотерапии канцероматоза брюшной полости на модели перевиваемого рака яичника с помощью интраперитонеальной химиотерапии», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология, является завершенной научно-квалификационной работой, положения которой решают задачу повышения эффективности лечения распространенного рака яичника.

Диссертационная работа Вышинской Е.А. полностью соответствует критериям пункта 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 (с изменениями от 01.10.2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.12 – онкология.

Официальный оппонент, профессор кафедры онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»

доктор медицинских наук

Протасова А.Э.

199034, г. Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7-9, тел: +7(812)328-20-00

Подпись д.м.н., профессора Протасовой А.Э. «Заверяю»

ЗАМЕСТИТЕЛЬ НАЧАЛЬНИКА
УПРАВЛЕНИЯ КАДРОВ ГЛАВНОГО
УПРАВЛЕНИЯ ПО ОРГАНИЗАЦИИ
РАБОТЫ С ПЕРСОНАЛОМ



Краснова Е.П.
ed. 03. dodo

ed. msc/so/a 2020 г