

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Карпенко Татьяны Дмитриевны
«Современные возможности лекарственного лечения мезотелиомы плевры»,
представленной к защите на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.**

Актуальность темы

Мезотелиома плевры – это редкое онкологическое заболевание с, как правило, запоздалой диагностикой, прогрессирующей заболеваемостью, плохим прогнозом и отсутствием, к сожалению, новых терапевтических возможностей на протяжении последних 14 лет. В тоже время подавляющее число заболевших получает только лекарственное противоопухолевое или симптоматическое лечение. Значительно реже применяется лучевой или хирургический метод. Всё это определяет актуальность данной проблемы.

Стандартом 1 линии лечения диссеминированной мезотелиомы плевры является химиотерапия на основе препаратов платины в комбинации с пеметрекседом (медиана общей выживаемости около 1 года). Этот режим лечения широко используется с 2003 года. Другая наиболее активная схема комбинированной химиотерапии, используемая с достаточной эффективностью в клинической практике – комбинация гемцитабина с препаратами платины. Но прямого сравнения данных двух режимов ранее не проводилось.

Именно поэтому диссертационная работа Татьяны Дмитриевны Карпенко посвящена сравнительной оценке терапевтических возможностей этих двух наиболее эффективных схем лекарственного лечения мезотелиомы плевры. Кроме того, с целью оптимизировать и индивидуализировать лечение и повысить его эффективность дополнительно были изучены биологические и молекулярно-генетические особенности этой опухоли.

Новизна и практическая ценность исследования и полученных результатов

Научная и практическая ценность работы не вызывает сомнений. Она основана на результатах исследований, проведенных в ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» в период с 2006-2016гг. Пациентам с II-IV стадией заболевания с обязательным иммуногистохимическим подтверждением диагноза. 53 пациентам проведено лечение I линии пеметрекседом или гемцитабином в комбинации с препаратами платины и 36 пациентам – во II линии лечения.

Показано, что в I линии лечения частота объективных ответов (полный и частичный эффекты) в группе с пеметрекседом отмечалась у 9 (30%) пациентов и в группе с гемцитабином – у 8 (34,8%). Контроль роста опухоли достигнут у 23 (76,7%) и 16 (69,5%) пациентов по группам соответственно (различия статистически незначимые - $p < 0,2$). В первой линии лечения медиана выживаемости больных без прогрессирования в группе с пеметрекседом составила 12,6 мес., в группе с гемцитабином - 10,66 мес.

Полученные результаты позволяют в клинической практике лечения мезотелиомы плевры использовать эти режимы как взаимозаменяемые с сопоставимой эффективностью, что расширяет терапевтические возможности метода.

При использовании этих же режимов во II линии лечения показано, что частота объективных ответов была не высока: в группе с пеметрекседом - у 3 (18,8%) пациентов и в группе с гемцитабином – у 1 (5%). Различия статистически не достоверны. Казалось бы, очевидным, что данные режимы не дают пользу пациенту при применении их во II линии лечения, но автор дополнительно вносит в параметр оценки эффективности лечения длительную стабилизацию более 6 месяцев, как контроль роста опухоли и наглядно показывает различия в показателях выживаемости в зависимости от эффекта проводимой химиотерапии.

В связи с прогрессированием заболевания на фоне предыдущих линий химиотерапии и, как правило, с тяжелым состоянием больных возникают сомнения в целесообразности и возможности проведения III линии лечения.

Автор представила анализ своего небольшого, но редкого опыта лечения 14 больных. Им было проведено лечение винорельбином в монорежиме. Ожидаемо не было зарегистрировано полных эффектов, и у 64,3% пациентов заболевание прогрессировало на данной терапии. Однако, контроль роста опухоли достигнут у 35,7%, а стабилизация болезни более 6 месяцев у 28,6% пациентов, но наряду с выраженной гематологической токсичностью. Таким образом, винорельбин в III линии оказался малоэффективным, но попытка лечения им возможна.

Следует считать важным и перспективным определение экспрессии белка запрограммированной клеточной смерти - PD-L1. Автор представила уникальные данные (впервые в России) по изучению этого специфического белка на 30 опухолевых образцах. И показала, что в клетках мезотелиомы плевры в 60% наблюдений регистрируется экспрессия этого белка и что это ассоциировано с плохим прогнозом. Так же отмечено, что при не эпителиоидном подтипе опухоли экспрессия PD-L1 встречается чаще, чем при эпителиоидном. Отмечено, что высокая экспрессия PD-L1 является прогностическим маркером продолжительности жизни больных мезотелиомой плевры. Полученные автором результаты, создают обоснованные предпосылки для дальнейших научных исследований по изучению данного белка как мишени для иммунотерапии больных с этой патологией. Известны роль тимидилатсинтетазы в синтезе пуриновых оснований и механизм действия пеметрекседа, который ингибирует основные ферменты, участвующие в этом процессе. Автор провела анализ (иммуногистохимический метод) экспрессии тимидилатсинтетазы и оценила влияние ее уровня на лечения пеметрекседом. Полученные данные помогают определить выбор схемы лечения I линии.

Завершающие работу выводы и практические рекомендации, научно обоснованы, соответствуют поставленной цели и задачам, актуальны, имеют важное теоретическое значение и могут быть использованы в клинической практике. Замечаний к автореферату нет.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Карпенко Татьяны Дмитриевны «Современные возможности лекарственного лечения мезотелиомы плевры» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненного автором анализа осуществлено решение актуальной научной и практической задачи онкологии – улучшены результаты лечения больных злокачественной мезотелиомой плевры.

По актуальности проблемы, достаточному объему исследования, современному методологическому и техническому уровню, принципиальной новизне результатов и их высокой научно-практической значимости работа соответствует 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 и от 28 августа 2017 года №1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Заведующая отделением химиотерапии
Клинической больницы №1
акционерного общества
«Группа компаний «МЕДСИ», к.м.н

Лядова М.А.
16.09.19

Подпись кандидата медицинских наук М.А. Лядовой «ЗАВЕРЯЮ»

Начальник отдела кадров
Клинической больницы
акционерного общества
«Группа компаний «МЕДСИ»



Нащева О.С.

Почтовый адрес: 125464, Московская область, Красногорский район, Пятницкое шоссе, 6 км. +7 (495) 730-57-36.