

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО  
«Первый Санкт-Петербургский государственный  
медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»  
Министерства здравоохранения



Российской Федерации

Академик РАН, д.м.н., профессор

Ю.С. Полушин

2019 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертационной работы Смирновой Ольги Алексеевны «Оценка интенсифицированных режимов неoadъювантной химиотерапии рака шейки матки IV2-IIВ стадии», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.12 – онкология

#### Актуальность темы диссертации

Рак шейки матки (РШМ) занимает лидирующие позиции по заболеваемости и смертности в репродуктивном возрасте. Это второй наиболее часто диагностируемый рак и третья причина смерти среди женщин, страдающих онкологическими заболеваниями.

Наиболее эффективными и стандартными вариантами лечения местнораспространенных форм РШМ считаются хирургический метод и лучевая терапия. Однако рецидив в зоне облучения возникает по данным мировой литературы 10-40% случаев, у 20%-70% больных в зависимости от стадии процесса регистрируется диссеминация опухолевого процесса в первые 5 лет после радикального лечения.

В последние годы все больше внимания уделяется поиску новых подходов к комбинированному лечению больных РШМ с включением

различных вариантов неoadъювантной химиотерапии. Результаты исследований свидетельствуют о том, что РШМ характеризуется высокой чувствительностью к цитостатиками, механизм действия которых основан на повреждении нитей ДНК. Однако результаты исследований эффективности схем лекарственной терапии у больных местно-распространённым раком шейки матки пока не унифицированы, описаны лишь различные терапевтические комбинации и режимы введения.

Все вышесказанное обуславливает актуальность проведения исследований по изучению эффективности применения неoadъювантной дозоинтенсивной химиотерапии у больных местно-распространенным раком шейки матки IB2-IIВ FIGO стадии.

### **Научная новизна**

Автором на достаточно большом материале доказана непосредственная эффективность, а также оценена токсичность схем платиносодержащей интенсифицированной неoadъювантной химиотерапии у больных местно-распространенным РШМ IB2-IIВ FIGO стадии. Непосредственные результаты лечения (объективный ответ, частота хирургического лечения, степень патоморфологического регресса опухоли) подтверждают высокую эффективность химиотерапевтической комбинации.

### **Научно-практическая значимость**

Проведенное исследование доказало высокую эффективность и приемлемый уровень токсичности при использовании платиносодержащей интенсифицированной неoadъювантной химиотерапии у больных местно-распространенным РШМ IB2-IIВ FIGO стадии. В результате исследования получены данные о химиочувствительности РШМ, которые могут быть легко воспроизведены в клинической работе, что имеет существенное значение в практическом здравоохранении при выборе оптимальной схемы 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 платиносодержащей интенсифицированной неоадьювантной химиотерапии у больных местно-распространенным РШМ IB2-IIВ FIGO стадии. Работа основана на анализе репрезентативного материала: в исследование включено 105 первичных больных, что является достаточным для получения достоверных результатов. Все лечебные и диагностические процедуры выполнены на современном высокотехнологическом уровне.

Автором проанализирована эффективность и токсичность 3 циклов внутривенной дозоинтенсивной неоадьювантной платиносодержащей химиотерапии. Оценена степень клинического и патоморфологического регресса. Наилучшие результаты получены при химиотерапии по схеме AP («цисплатин и доксорубицин»): частота объективного ответа (частичный и полный регресс) составила 84% и достоверно отличалась от химиотерапии по схеме TP («цисплатин и паклитаксел») - 56,7%. Использование неоадьювантной химиотерапии в дозоинтенсивном режиме обеспечило возможность выполнения хирургического вмешательства в 80% случаев в группе «цисплатин и доксорубицин» и 76,7% случаев в группе «цисплатин и паклитаксел» ( $p > 0,05$ ). Оптимальный (полный + неполный) патоморфологический регресс опухоли зарегистрирован в обеих группах (89,4% в группе AP против 79,2% в группе TP,  $p = 0,08$ ). Данные результаты важны прежде всего с практической точки зрения, так как они с одной стороны позволяют определить группу пациентов, чувствительных к дозоинтенсивным схемам химиотерапии, а с другой – своевременно изменить тактику лечения в случае отсутствия значимого эффекта. Кроме того, исследуемые схемы терапии расширяют возможности хирургического лечения местно-распространенных форм РШМ, что потенциально может

транслироваться в улучшение показателей выживаемости. Однако последнее требует дальнейшего изучения в рандомизированных исследованиях.

В диссертационной работе выполнен анализ непосредственной токсичности используемых интенсифицированных режимов неоадьювантной платиносодержащей химиотерапии. Во всех случаях гематологическая и негематологическая токсичность при использовании неоадьювантной интенсифицированной химиотерапии была умеренной и обратимой.

На основании полученных данных автор исследования совершенно справедливо делает вывод о непосредственной эффективности проводимого лечения в обеих группах на фоне приемлемого профиля токсичности. В работе не оценены отдаленные результаты лечения, однако полученные данные являются полезными с точки зрения перспективности дальнейшего изучения эффективности платиносодержащих схем у больных местнораспространенным РШМ IB2-IIВ FIGO стадии.

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 и корректной статистической обработке материала.

### **Структура и содержание диссертации**

Диссертационная работа изложена на 132 страницах машинописного текста и состоит из 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 144 источников, из них 45 отечественных и 99 зарубежных изданий. Диссертация содержит 21 таблицу, иллюстрирована 46 рисунками.

**Во введении** автор обозначает актуальность проведенной работы, определяет цель и задачи, научную новизну и практическую значимость исследования, описывает методы и методологию проведенной работы. Определен дизайн работы. Показано, что материалом для исследования

послужили данные 105 больных местно-распространенным раком шейки матки, которым выполнено 3 цикла неoadъювантной дозоинтенсивной химиотерапии: 75 пациенткам был проведен курс по схеме «АР» (цисплатин в дозе  $75 \text{ мг/м}^2$ , доксорубицин в дозе  $35 \text{ мг/м}^2$ ) и 30 пациенткам - по схеме «ТР» (цисплатин в дозе  $60 \text{ мг/м}^2$ , паклитаксел в дозе  $60 \text{ мг/м}^2$ ).

Исследование носило проспективный характер, анализировали эффективность и токсичность неoadъювантной платиносодержащей химиотерапии в дозоинтенсивном режиме. Работа выполнялась в условиях ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Анализ полученных результатов проводился с использованием непараметрических методов статистики.

**В первой главе** представлен обзор литературы, в котором автор последовательно представляет мировой и отечественный опыт исследований проблемы лекарственной терапии больных местно-распространенным РШМ. Автором освещены вопросы эпидемиологии, клинико-морфологические особенности рака шейки матки, особое внимание уделено чувствительности РШМ к неoadъювантной химиотерапии.

**Вторая и третья главы** посвящены результатам собственных исследований. В диссертационной работе на клиническом материале оценена эффективность неoadъювантной интенсифицированной платиносодержащей химиотерапии у больных местно-распространенным раком шейки матки IB2 – IIB FIGO стадии

Проанализирована клиническая эффективность, частота хирургических вмешательств, степень патоморфологического регресса опухоли в исследуемых группах. Подробно проведен анализ токсичности на фоне применения химиотерапии. Проанализированы ближайшие результаты лечения больных, факторы, оказывающие влияние на продолжительность безрецидивного периода.

**В четвертой главе** представлено обсуждение результатов диссертационного исследования. Автор, проводя оценку полученных данных,

сопоставляет их с данными литературы и дает научную трактовку собственного исследования.

**Выводы** диссертации достоверны, объективны и полностью соответствуют цели и задачам проведенного исследования. Опубликованные научные работы и автореферат достаточно полно отражают содержание диссертации.

**Вопросы и замечания.** Замечаний принципиального характера по работе нет.

Вопрос. Производилось ли сопоставление эффективности изучаемых в работе платиносодержащих схем неoadьювантной химиотерапии в дозоинтенсивном режиме со стандартным 21-дневным режимом введения цитостатиков у больных местно-распространенным раком шейки матки (вне рамок представленной диссертационной работы)?

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты диссертационной работы О.А. Смирновой «Оценка интенсифицированных режимов неoadьювантной химиотерапии рака шейки матки IB2-IIВ стадии», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, внедрены и используются в отделении онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты диссертационной работы могут быть использованы в практической деятельности специализированных онкологических лечебных учреждений при планировании хирургического и комбинированного лечения больных местно-распространенным раком шейки матки, а также использованы в учебном процессе на кафедрах онкологии медицинских вузов.

## Заключение

Диссертация Смирновой Ольги Алексеевны является научно-квалификационной работой. В диссертационном исследовании содержится решение научно-практической задачи, имеющей существенное значение для клинической онкологии в плане повышения эффективности лечения больных местно-распространенными формами рака шейки матки.

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» от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями от 01.10.2018., №1168), утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Смирнова Ольга Алексеевна, заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.12 – онкология.

Отзыв обсужден и одобрен на совместном заседании кафедры онкологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, протокол заседания № 09 от 7 мая 2019 года.

### Отзыв составил:

Заведующий кафедрой онкологии  
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский  
государственный медицинский университет  
им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России  
доктор медицинских наук



  
В.В. Семиглазов

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

