

**УТВЕРЖДАЮ**

Директор ФГБУ РНЦРР МЗ РФ  
академик РАН, профессор

Солодкий В.А.

« 24 » *каждый* 2018 года



## **ОТЗЫВ**

**ведущей организации Федерального государственного бюджетного  
учреждения «Российский научный центр рентгенорадиологии»**

**Министерства здравоохранения Российской Федерации**

**о научной и практической значимости диссертационной работы**

**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**

Диссертационная работа Карпенко Татьяны Дмитриевны посвящена сравнительной оценке терапевтических возможностей гемцитабина и пеметрекседа в комбинации с препаратами платины в I и II линиях лекарственного лечения и винорельбина в III линии химиотерапии больных распространенной неоперабельной злокачественной мезотелиомой плевры.

Мезотелиома плевры – это редкое онкологическое заболевание с неудовлетворительными показателями ранней диагностики, неуклонным ростом заболеваемости, плохим прогнозом, отсутствием базы данных в России и отсутствием новых терапевтических возможностей на протяжении последних 14 лет. Всё это говорит об актуальности данной проблемы.

Стандартом 1 линии лечения диссеминированной мезотелиомы плевры является проведение химиотерапии на основе препаратов платины в комбинации с пеметрекседом с медианой 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.

Это было положено в основу данной научной работы. С целью индивидуализировать лечебный подход и повысить эффективность лечения дополнительно были изучены молекулярно-генетические особенности данной 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 (53 пациента) с обязательным иммуногистохимическим исследованием опухоли 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%). Различия статистически незначимы. Контроль роста опухоли достигнут у 23 (76,7%) и 16 (69,5%) пациентов по группам соответственно ( $p < 0,2$ ).

В первой линии лечения медиана выживаемости без прогрессирования в группе с пеметрекседом составила 12,6 мес, в группе с гемцитабином - 10,66 мес.

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.

Следует считать важным описание метода определения экспрессии белка запрограммированной клеточной смерти - PD-L1. Представлены уникальные данные (это первые данные в России) по изучению этого специфического белка на 30 опухолевых образцах. Автор показала, что мезотелиома плевры экспрессирует этот белок в 60% случаев. Это ассоциировано с плохим прогнозом. При неэпителиоидном типе экспрессия PD-L1 встречается чаще, чем при эпителиоидном. Экспрессия PD-L1 является прогностическим маркером продолжительности жизни больных мезотелиомой плевры, и автор дает предпосылки для дальнейших научных работ по изучению данного белка как мишени для иммунотерапии.

Проведен также анализ иммуногистохимической экспрессии тимидилатсинтетазы, которая в работе помогает определить выбор схемы лечения I линии. Зная механизм действия пеметрекседа, который ингибирует основные ферменты, участвующие в синтезе пуриновых оснований, автор оценила влияние тимидилатсинтетазы на эффективность I линии лечения пеметрекседом.

Отражены возможности применения винорельбина в III линии лечения злокачественной мезотелиомы плевры. В связи с прогрессированием заболевания на фоне предыдущих линий химиотерапии, 14 больным было проведено лечение III линии. Полных эффектов не было зарегистрировано, у 64,3% пациентов заболевание прогрессировало. Контроль роста опухоли достигнут в 35,7% случаев. Стабилизация болезни более 6 месяцев отмечена у 28,6% наряду с выраженной гематологической токсичностью.

Таким образом, автором было показано, что винорельбин в III линии является малоэффективным.

### **Значимость полученных результатов**

Представленное исследование показывает, что применение двух наиболее активных режимов химиотерапии диссеминированной злокачественной мезотелиомы плевры в первой и во второй линиях лечения идентично по показателям непосредственных и отдаленных результатов эффективности лечения, имеет приемлемый и контролируемый профиль токсичности.

Диссертантом было показано, что экспрессия тимидилатсинтетазы в клетках опухоли может быть использована как потенциальный прогностический маркер эффективности лечения пеметрекседом. Впервые в России показано, что экспрессия PD-L1 является прогностическим маркером продолжительности жизни больных мезотелиомой плевры и может стать мишенью для иммунотерапии.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна**

Диссертационная работа обладает высокой научно-практической значимостью, может быть использована в клинической онкологии. Автор внес большой вклад в оптимизацию лечебной тактики лечения больных диссеминированной злокачественной мезотелиомой плевры. Полученные автором результаты позволили выработать алгоритм проведения лекарственного лечения, который может быть использован в практическом здравоохранении в онкологических клиниках Российской Федерации.

Работа написана хорошим литературным языком, демонстрирует владение автором современными данными литературы на основе принципов доказательной медицины по рассматриваемой теме. Современный уровень используемых методов исследования и статистической обработки полученных результатов позволили автору заключить работу научно обоснованными выводами и практическими рекомендациями, полностью соответствующих поставленной цели и задачам.

**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.

Отзыв о научно-практической значимости диссертации Карпенко Татьяны Дмитриевны «Современные возможности лекарственного лечения мезотелиомы плевры» обсужден и утвержден на конференции ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России по протоколу № 18 от «27» ноября 2018 года.

Заведующий дневным стационаром  
химиотерапии Федерального государственного  
бюджетного учреждения «Российский научный  
центр рентгенодиагностики»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, к.м.н



Бычков Юрий Маркович

Подпись кандидата медицинских наук Ю. М. Бычкова «ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь  
ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России  
д.м.н., профессор



Цаллагова Земфира Сергеевна

Почтовый адрес: 117997, Москва, ул. Профсоюзная, д.86  
8(495)333-91-20, mailbox@rncrr.rssi.ru, www.rncrr.ru

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора  
Борисова Василия Ивановича на диссертационную работу Карпенко  
Татьяны Дмитриевны «Современные возможности лекарственного лечения  
мезотелиомы плевры» представленную на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.**

### **Актуальность темы**

Термин мезотелиома плевры не отражает злокачественный потенциал данной опухоли. Некоторые исследователи, подчеркивая злокачественный характер опухоли, трактуют ее как злокачественная мезотелиома, тем самым отражая ее злокачественный потенциал. Это находит подтверждение и в клинической практике. На начальном этапе своего развития опухоль обладает местно-деструктивным ростом. Только в заключительной стадии имеет место гематогенное метастазирование. Другой особенностью является гистогенетический полиморфизм опухоли. У большинства больных диагностируется эпителиоидная форма мезотелиомы и значительно реже саркоматоидная, и гораздо реже бифазная. Патогенез саркоматоидного подтипа мезотелиомы до сих пор не известен. Однако этот подтип наиболее злокачественный.

Постановка диагноза мезотелиомы плевры довольно сложна. Она обусловлена редкостью заболевания и частым поражением плевры другими злокачественными опухолями, такими как рак легких, яичников, молочной железы и другими; сложностью интерпретации гистологической картины при биопсии опухолевого поражения плевры. Всё перечисленное приводит к поздней постановке диагноза и 80% больных поступают в клинику в III-IV стадиях заболевания. Подобная ситуация приводит к неблагоприятным результатам лечения, медиана выживаемости при отсутствии лечения не превышает 9 месяцев; 5-летняя общая выживаемость менее 5%, что диктует необходимость не только

поиска эффективных схем препаратов, но и определение предикторов эффективности лечения и индивидуализацию лечения таких пациентов.

В течение многих десятилетий для лечения мезотелиомы плевры использовались комбинации противоопухолевых препаратов из группы платины, гемцитабин и пеметрексед. Однако в мире сравнительных исследований по эффективности и токсичности этих комбинаций не проводилось.

Предлагаемое исследование посвящено сравнительному анализу эффективности и токсичности двух платиносодержащих режимов химиотерапии в I и II линиях лечения мезотелиомы плевры.

### **Оценка содержания работы**

Работа основана на результатах проведенных исследований в ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» в период с 2006-2016 гг.

Диссертационная работа Карпенко Т.Д. написана в традиционном классическом стиле на 139 страницах машинописного текста и содержит введение, 6 глав, обзор литературы, материалы и методы, результаты собственного исследования, обсуждения и выводы. Работа иллюстрирована 44 таблицами и 21 рисунком. Библиографический указатель представлен 252 работами, из них 22 отечественными и 230 зарубежными публикациями.

Во **введении** автор в краткой и лаконичной форме обосновывает цель и задачи исследования, а также отражает научную новизну и практическую значимость работы, основные положения, выносимые на защиту.

**Глава 1** посвящена обзору литературы. Автор использует данные за последние 35 лет, показывая, как менялись и развивались подходы в лечении злокачественной мезотелиомы плевры. Представлены современные взгляды на определения предикторов эффективности лечения и прогноза заболевания. Глава написана хорошим языком, читается легко, что говорит о высокой эрудиции. Замечаний по главе нет.

**Во второй главе** представлены собственные данные эффективности I линии лечения злокачественной мезотелиомы плевры. С января 2006 г. по ноябрь 2016 г.

включено в исследование 53 пациента, которым проведено лечение пеметрекседом или гемцитабином в комбинации с препаратами платины. В исследование были включены пациенты с II-IV стадией заболевания с иммуногистохимическим исследованием опухоли. Представлена характеристика больных, методы исследования, критерии включения в исследование. Очень подробно описана популяция пациентов по возрасту, полу, стадиям, гистологическому варианту, по времени до начала лечения. Отмечено, что по всем параметрам группы были сопоставимы, а различия в показателях статистически не достоверны.

В I линии лечения частота объективных ответов (полный и частичный эффекты) в группе с пеметрекседом зарегистрирована у 9 (30%) пациентов и в группе с гемцитабином – у 8 (34,8%). Различия статистически незначимые. В первой линии лечения медиана выживаемости без прогрессирования в группе с пеметрекседом составила 12,6 мес, в группе с гемцитабином - 10,66 мес. Таким образом схемы лечения оказались идентичными по лечебному эффекту.

В **Главе 3** представлена II линия лечения злокачественной мезотелиомы плевры у 36 пациентов.

В подразделе 3.6 результатах лечения показано, что в ~35% случаев вторая линия терапии оказалась неэффективной, и болезнь продолжала прогрессировать. Контроль роста опухоли достигнут у 12 (75%) и 11 (55%) пациентов по группам соответственно ( $p < 0,2$ ). Также показано, что при использовании пеметрекседа и гемцитабина в комбинации с препаратами платины во II линии лечения частота объективных ответов (ПЭ и ЧЭ) не превышала 20%: в группе с пеметрекседом - у 3 (18,8%) пациентов и в группе с гемцитабином – у 1 (5%). Различия статистически не достоверны. Следует особенно отметить, что автор отдельно вносит в параметр оценки эффективности лечения длительную стабилизацию более 6 месяцев, как контроль роста опухоли и наглядно показывает выгоду в показателях выживаемости по сравнению с эффективностью проводимой химиотерапии.



В **главе 4** отражены возможности применения винорельбина в III линии лечения у 14 больных со злокачественной мезотелиомы плевры. Автор описывает достаточно тяжелую когорту больных с наличием плеврита в 86% случаев, у 1 (7%) пациента был двусторонний гидроторакс. Метастатическое поражение печени, брюшины и костей превышало 10% случаев. Преобладали пациенты с функциональным статусом по шкале ECOG 2 - 10 (71,4%). Диссертант отмечает, что в ходе клинического исследования оказалось, что провести запланированный объем лечения не удастся ни одному пациенту из-за развития различного рода нежелательных явлений. В связи с чем винорельбин назначался в дозе 20 мг/м<sup>2</sup> в/в только в 1 и 8 дни. Винорельбин в III линии оказался малоэффективным. Контроль роста опухоли достигнут в 35,7% случаев, а показатель медианы выживаемости без прогрессирования в данной группе составил 3 месяца. Медиана общей выживаемости - 5,2 мес.

В **главе 5** представлены данные по изучению белка запрограммированной клеточной смерти. В исследование включено 30 опухолевых образцов и показано, что опухолевые клетки мезотелиомы плевры экспрессирует этот белок в 60% случаев, что ассоциируется с плохим прогнозом. При неэпителиоидном типе экспрессия PD-L1 встречается чаще, чем при эпителиоидном. Показано, что экспрессия PD-L1 является прогностическим маркером продолжительности жизни больных мезотелиомой плевры и может стать мишенью для иммунотерапии.

Следует подчеркнуть, что диссертант является пионером в области изучения роли PD-L1 в прогнозе лечения и продолжительности жизни больных с мезотелиомой плевры в России.

**Глава 6** посвящена изучению тимидилатсинтетазы, как предиктора эффективности использования антифолатов, учитывая механизм действия пеметрекседа.

Основанием для этого стало предположение, что режим пеметрексед / цисплатин (карбоплатин) будет более эффективен у пациентов с низкой экспрессией тимидилатсинтетазы в опухоли, чем у пациентов с высокой

экспрессией. В 53% случаев экспрессии тимидилатсинтетазы не выявлено. Частота объективных ответов при отсутствии ее экспрессии в опухоли составила 55%, а при ее наличии - 22% с достоверным различием более чем в 2 раза.

Получены убедительные данные, указывающие, что экспрессию этого фермента можно использовать в качестве потенциального прогностического маркера эффективности лечения.

**Выводы** диссертации в количестве 7 соответствуют поставленным задачам и полностью отражают полученные результаты исследования.

Автореферат и опубликованные научные статьи в количестве 11 и 5 в журналах, рецензируемых ВАК РФ, полностью отражают полученные диссертантом результаты научного исследования.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна**

Еще раз хотелось подчеркнуть важность данного исследования не только в научном плане, но и для практикующего здравоохранения. Диссертант - обладатель уникального клинического материала по лекарственному лечению злокачественной мезотелиомы плевры в России. Впервые автор на презентативном материале показала клиническую значимость тимидилатсинтетазы и уровня экспрессии PD-L1 как прогностических факторов эффективности лечения и прогноза заболеваемости.

Принципиально важным выводом диссертации является возможность использования изученных схем во II линии терапии. Полученные результаты лечения мезотелиомы плевры могут и должны быть внедрены в клиническую практику онкологических учреждений РФ.

Из замечаний следует указать, что указанная цель работы не соответствует названию диссертационного исследования. У вас это не цель, а задача.

В разделе научная новизна указаны задачи исследования. Научная новизна это то, что нового получили при выполнении работы.

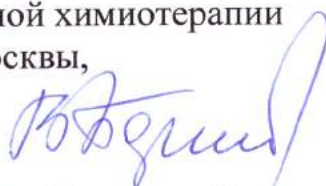
Принципиальных замечаний не имеется.

## Заключение

Таким образом, диссертационная работа Карпенко Татьяны Дмитриевны «Современные возможности лекарственного лечения мезотелиомы плевры» является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством профессора Бычкова Марка Борисовича, в которой на основании выполненного автором исследования осуществлено решение актуальной научной и практической задачи онкологии по улучшению результатов лечения больных злокачественной мезотелиомой плевры.

По актуальности проблемы, объему проводимого исследования, современному методологическому и методическому уровню, 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 2 августа 2016 года №748), 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.

заведующий дневным стационаром  
с отделением амбулаторной химиотерапии  
ГБУЗ ГОКБ №1 ДЗ г. Москвы,  
д.м.н., проф.



Борисов Василий Иванович.

28.12.2018

Подпись д.м.н., профессора Борисова Василия Ивановича

«ЗАВЕРЯЮ»

Главный врач  
ГБУЗ ГОКБ №1 ДЗ г. Москвы,  
д.м.н., профессор



Галкин Всеволод Николаевич

Почтовый адрес: 105005. Г.Москва, ул.Бауманская, д.17/1  
E-mail: okd1@zdrav.mos.ru +7 (499)261-30-42

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента доктора медицинских наук, доцента, заведующего онкохирургическим отделением опухолей кожи и мягких тканей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы» Титова Константина Сергеевича на диссертационную работу Карпенко Т.Д. «Современные возможности лекарственного лечения мезотелиомы плевры» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.**

### **Актуальность темы**

Мезотелиома плевры – это редкое злокачественное новообразование. В последние годы отмечается тенденция к увеличению частоты заболеваемости этой опухолью. Скрининговые обследования на предмет выявления мезотелиомы плевры даже в группах риска не рекомендованы. При этом у 80% пациентов диагностируют неоперабельную опухоль, когда проведение хирургического лечения уже невозможно, а лучевая терапия и химиотерапия носят паллиативный характер, а таргетная терапия и иммунотерапия пока являются лишь предметом клинических исследований. Прогноз при мезотелиоме плевры неблагоприятный: медиана выживаемости при отсутствии лечения не превышает 9 месяцев; 5-летняя общая выживаемость менее 5%. Доказано, что мезотелиома плевры возникает после контакта с асбестом. Россия является наиболее крупным центром по добыче, производству и использованию асбеста. Но, к сожалению, учета таких больных в России нет. Редкость заболевания не позволяет провести крупные многоцентровые рандомизированные исследования по изучению различных видов лечения.

Стандартом 1 линии лечения диссеминированной мезотелиомы плевры является проведение химиотерапии на основе препаратов платины в комбинации с пеметрекседом с медианой общей выживаемости около 1 года. Этот режим

лечения широко используется с 2003 года, но по данным ретроспективных многочисленных наблюдений не увеличил общую выживаемость при сравнении с любыми другими комбинированными режимами химиотерапии за последние 14 лет. Другая наиболее активная схема комбинированной химиотерапии, которая использовалась с достаточной эффективностью до появления пеметрекседа в клинической практике – комбинация гемцитабина с препаратами платины. Но прямого сравнения данных двух режимов ранее не проводилось, что и было положено в основу данной научной работы по сравнению двух наиболее активно используемых схем химиотерапии в клинической практике для лечения злокачественной мезотелиомы плевры. С целью индивидуализировать лечебный подход и повысить эффективность лечения дополнительно были изучены молекулярно-генетические особенности данной опухоли.

Таким образом, неудовлетворительные показатели ранней диагностики, неуклонный рост заболеваемости, плохой прогноз, отсутствие базы данных в России и отсутствие новых терапевтических возможностей на протяжении последних полутора десятка лет говорят об актуальности данной проблемы.

### **Оценка содержания работы**

Работа основана на результатах ретроспективного и проспективного исследований, проведенных в ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» в период с 2006г. по 2016г.

Диссертационная работа построена не по совсем традиционной схеме: каждая глава посвящена одной линии лечения мезотелиомы плевры и содержит свои критерии включения, собственные данные по пациентам, результаты лечения и заключение, которое помогает читателю подвести некие итоги и плавно перейти к чтению следующей главы. Диссертационная работа состоит из введения, 6 глав, выводов, многофакторного анализа, списка сокращений и списка литературы. Работа изложена на 120 страницах машинописного текста и содержит 36 таблиц, а также 17 рисунков. Библиографический указатель включает 231 работу, из них 26 отечественных и 205 зарубежных публикаций.

Во **введении** автором изложены актуальность проблемы, четко сформулированы цель и задачи исследования, определены научная новизна, научно-практическое значение, указаны методы и методология исследования, обоснована степень достоверности и апробация полученных результатов, структура диссертации.

В **главе 1** представлен подробный обзор литературы, в котором не только приводятся, но и критически оцениваются современные сведения, касающиеся диагностики и лечения больных злокачественной мезотелиомой плевры. Из обзора следует, что на сегодняшний день отсутствует единое мнение по ряду важных тактических вопросов лечения данной категории пациентов. Назначение пеметрекседа в комбинации с препаратами платины в настоящее время проводится без учета гистологического типа опухоли, не зависимо от стадии, пола, возраста и других индивидуальных особенностей пациента. Автор использует в обзоре литературы сведения не только последних лет, но и более ранние источники, что позволяет проследить эволюцию взглядов на проблему лечения злокачественной мезотелиомы плевры. Не случайно автор подробно описывает метод определения экспрессии белка запрограммированной клеточной смерти PD-L1, так как этот метод используется в России впервые. Проводится анализ иммуногистохимической экспрессии тимидилатсинтетазы, которая в работе помогает определить выбор лечения I линии.

Глава написана хорошим языком, читается с интересом, так как полноценно и концентрированно отражает взгляды практикующих онкологов. Свидетельствует о глубоком понимании автором этой проблемы. Замечаний поданной главе нет.

В **главе 2** представлены результаты I линии лечения злокачественной мезотелиомы плевры. Автор отмечает, что за период с января 2006 г. по ноябрь 2016 г. в отделении химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России отобрано 53 пациента, которым проведено лечение I линии пеметрекседом или гемцитабином в комбинации с препаратами платины. В исследование включались пациенты с II-IV стадией заболевания с обязательным иммуногистохимическим исследованием опухоли, что являлось определяющим

фактором включения в исследование. Подробно описаны дозы и режимы химиотерапии, модификации доз, методы оценки эффективности проводимой терапии и оценки токсичности. Представлены соответствующие таблицы, из которых явствует насколько автор скрупулезно подошла к формированию исследовательских групп, что подтверждено статистически – ни по одному сравнению нет статистически значимых различий и это справедливо позволило автору корректно их сравнивать. С интересом читаются подразделы 2.6 и 2.7, где автор описывает и анализирует непосредственные и отдаленные результаты лечения, подводит итоги и делает выводы. Простым и доступным языком автор помогает понять, что происходит с пациентами на фоне лечения: у кого болезнь прогрессировала, и дальнейшее лечение было уже невозможным, кому потребовалась смена режима химиотерапии, кому повторно назначалось это же лечение при длительно сохраняющемся эффекте. Так автор плавно переходит к главе 3, посвященной применению исследуемых режимов во II линии, куда вошли 28 пациентов из 53 набранных. Замечаний по этой главе нет.

В главе 3 представлены результаты II линии лекарственного лечения злокачественной мезотелиомы плевры. Эта глава представляет особый интерес, так как стандартов лечения II линии не существует. К 28 пациентам дополнительно включены пациенты, которые не получали пеметрексед или гемцитабин в I линии, что и послужило одним из основных критериев включения в данные группы. Другими критериями включения/исключения были параметры, описываемые во второй главе. В результате материалом для изучения II линии лечения послужили 36 клинических наблюдения с января 2006 г. по ноябрь 2016 года (ретроспективно- 21, проспективно -15). В подразделе 3.6 результатах лечения показано, что в ~35% случаев вторая линия терапии оказалась не эффективной, и болезнь продолжала прогрессировать. Но контроль роста опухоли был достигнут у 12 (75%) и 11 (55%) пациентов по группам соответственно ( $p < 0,2$ ). Также было показано, что при использовании пеметрекседа и гемцитабина в комбинации с препаратами платины во II линии лечения частота объективных ответов (ПЭ и ЧЭ) 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, но автор отдельно вносит в параметр оценки эффективности лечения длительную стабилизацию более 6 месяцев, как контроль роста опухоли и наглядно показывает выгоду в показателях выживаемости в зависимости от эффекта проводимой химиотерапии. Наглядно это представлено на рисунке 11. И вновь, как и в главе 2, следуют логическое заключение и соответствующие выводы. Замечаний по главе нет.

В главе 4 отражены возможности применения винорельбина в III линии лечения злокачественной мезотелиомы плевры. В связи с прогрессированием заболевания на фоне предыдущих линий химиотерапии, 14 больным было проведено лечение III линии. В главе 5 представлены данные по изучению белка запрограммированной клеточной смерти. На 30 опухолевых образцах показано, что мезотелиома плевры экспрессирует этот белок в 60% случаев, что ассоциировано с плохим прогнозом. При неэпителиоидном типе экспрессия PD-L1 встречается чаще, чем при эпителиоидном. Экспрессия PD-L1 является прогностическим маркером продолжительности жизни больных мезотелиомой плевры и может стать мишенью для иммунотерапии. Надо отметить, что это первые данные в России, в которых представлены результаты оценки клинико-молекулярных характеристик мезотелиомы плевры с учетом уровня экспрессии PD-L1. Замечаний по последним главам нет.

Глава 6 посвящена изучению тимидилатсинтетазы, как предиктора эффективности использования антифолатов. Зная механизм действия пеметрекседа, который ингибирует основные ферменты, участвующие в синтезе пуриновых оснований, автор оценила влияние тимидилатсинтетазы на эффективность I линии лечения пеметрекседом. Было выдвинуто предположение, что клинические преимущества режима пеметрексед / цисплатин (карбоплатин) будут более выражены у пациентов с низкой экспрессией тимидилатсинтетазы в опухоли, чем у пациентов с высокой экспрессией. Пациенты случайным образом распределялись в группу лечения, включающим пеметрексед, и только потом



оценивался уровень иммуногистохимической экспрессии тимидилатсинтетазы в опухолевых клетках.

Полученные данные наглядно показали, что экспрессию ТС можно использовать в качестве потенциального прогностического маркера эффективности лечения. Дополнительные проспективные исследования с участием более крупных когорт, возможно, подтвердят диагностическую ценность экспрессии данного белка. Результаты статистически обработаны, достоверны, принципиальных замечаний нет.

**Заключение** представлено в виде краткого обсуждения материалов диссертации и сопоставления их с данными литературы. **Выводы** соответствуют поставленным задачам и отражают результаты исследования. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет. Автореферат достаточно полно отражает содержание диссертации.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна**

Диссертационная работа обладает высокой научно-практической значимостью, может быть использована в клинической онкологии. Обоснована целесообразность определения уровня экспрессии тимидилатсинтетазы и PD-L1 как предикторов эффективности лечения и общей выживаемости. Установлено, что эффективность режимов пеметрексед/препараты платины и гемцитабин/препараты платины в I и II линии лечения злокачественной мезотелиомы плевры сопоставимы. Диссертационная работа является важным научным исследованием. Автор внес большой вклад в оптимизацию лечебной тактики у больных диссеминированной злокачественной мезотелиомой плевры.

**Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Карпенко Татьяны Дмитриевны «Современные возможности лекарственного лечения мезотелиомы плевры» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на

основании выполненного автором анализа осуществлено решение актуальной научной и практической задачи современной онкологии – улучшены результаты лечения больных злокачественной мезотелиомой плевры. По актуальности проблемы, достаточному объему исследования, современному методологическому и техническому уровню, 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 2 августа 2016 года №748), 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.

Заведующий онкохирургическим  
отделением опухолей кожи и  
мягких тканей ГБУЗ МКНЦ  
им. А.С. Логинова ДЗМ,  
д.м.н., доцент



Титов К.С.  
25.12.18

Подпись д.м.н., доцента Титова К.С. «ЗАВЕРЯЮ».

Ученый секретарь  
ГБУЗ МКНЦ  
имени А.С. Логинова ДЗМ,  
к.м.н.



Косачева Т.А.

Адрес: 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86.

Тел. 8(495) 304-30-39. ks-titov@mail.ru