

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Жуликова Ярослава Андреевича на тему: «Лекарственная терапия и роль повторных хирургических вмешательств в лечении местнораспространенного и метастатического адренокортикального рака», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Адренокортикальный рак (АКР) относится к орфанным заболеваниям и характеризуется неблагоприятным прогнозом и низкой чувствительностью к лекарственной терапии. Митотан является основой лекарственной терапии местно-распространенного и метастатического АКР, его эффективность и переносимость зависит от его терапевтической концентрации. Отсутствие унифицированных протоколов по титрованию дозы митотана, а также алгоритмов купирования его нежелательных явлений представляют сложность для практикующих онкологов. Стандартом первой линии терапии АКР является назначение платиносодержащей химиотерапии по схеме EDP в комбинации с митотаном, позволяющая добиться длительного контроля болезни у 23% пациентов. Однако эффективных опций второй и последующих линий терапии АКР нет. Автор диссертационной работы ставит перед собой задачу решить указанные проблемы, предлагая новые подходы к дозированию митотана и оценке его эффективности в различных схемах лечения, а также рассматривая возможность применения ре-индукции и альтернативных терапевтических методов во второй и последующих линиях лечения АКР. Актуальность данного исследования не вызывает сомнений.

Научная новизна работы заключается в том, что в представленной автором работе был разработан новый режим дозирования митотана, обеспечивающий достижение терапевтической концентрации у 72,3% пациентов. Кроме того, было продемонстрировано улучшение выживаемости без прогрессирования при выполнении удаления первичной или рецидивной опухоли после завершения

платиносодержащей химиотерапии, впервые изучена эффективность ре-индукции платиносодержащей химиотерапии у пациентов с длительным бесплатиновым интервалом. Также диссертантом проведен анализ эффективности схемы GemCar и митотан, впервые получены предварительные результаты по применению темозоломида с/без митотана во второй и последующих линиях терапии на российской популяции.

Результаты исследования позволили выделить ключевые прогностические группы пациентов с АКР и создать персонализированные алгоритмы лечения. Впервые была продемонстрирована эффективность применения реиндукции платиносодержащей химиотерапии +/- митотан у пациентов с бесплатиновым интервалом ≥ 6 месяцев. Таким образом, работа Жуликова Я.А. вносит значимый вклад в развитие эффективных методов терапии этой категории пациентов. Разработанные терапевтические алгоритмы внедрены в клиническую практику ведущих онкологических центров, что подчёркивает высокую практическую значимость данного исследования.

Достоверность результатов исследования, основных положений и выводов диссертации подтверждаются репрезентативным объемом выборки, применением адекватных методик статистической обработки данных. Основные результаты исследования и вытекающие из них положения отражены в 3 опубликованных работах, из них 2 – в научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Автореферат диссертации, в целом, отражает все этапы исследования и дает полное представление о проделанной работе. Концепция автореферата, цели, задачи и представленные результаты соответствуют шифру специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Принципиальных замечаний по автореферату нет.

Согласно представленному автореферату, диссертационная работа Жуликова Ярослава Андреевича «Лекарственная терапия и роль повторных хирургических вмешательств в лечении местнораспространенного и метастатического аденокортикального рака» является самостоятельной,

законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача, имеющая важное значение для практического здравоохранения. Диссертация полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 20 марта 2021 года №426, от 11 сентября 2021 г. №1539, от 26 октября 2023 г. №1786, от 25 января 2024 г. №62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Согласна на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных

Заведующий отделом лекарственного лечения опухолей
ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России
д.м.н., профессор

Владимирова Любовь Юрьевна

«27» 01 2025г.

Подпись д.м.н., профессора Владимировой Любви Юрьевны «заверяю»



Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России
д.б.н., профессор

Дженкова Елена Алексеевна

Контактная информация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России). 344037, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, дом 63, тел. 8-800-250-37-40, Mail: onko-sekretar@mail.ru, <https://rnioi.ru/>

ОТЗЫВ

**кандидата медицинских наук, заведующего онкологическим отделением
противоопухолевой лекарственной терапии ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ»
Глазковой Елены Владимировны на автореферат диссертационной работы Жуликова
Ярослава Андреевича на тему: «Лекарственная терапия и роль повторных
хирургических вмешательств в лечении местнораспространенного и метастатического
аденокортикального рака», представленной на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.**

Диссертационная работа Жуликова Я.А. посвящена совершенствованию методов лечения аденокортикального рака, что является чрезвычайно актуальной проблемой учитывая низкую эффективность стандартных методов лечения. Данную работу можно разделить на ретроспективную и проспективную часть. В рамках ретроспективной части проанализирована наибольшая в России выборка пациентов с местнораспространенным и метастатическим аденокортикальным раком – 94 пациента, а также оценена эффективность ре-индукции платиносодержащей химиотерапии и химиотерапии по схеме GemCap. Автором выделены различные прогностические факторы, доказана целесообразность удаления остаточной опухоли после завершения платиносодержащей химиотерапии, а также продемонстрирована высокая эффективность ре-индукции платиносодержащей химиотерапии у пациентов с бесплатиновым интервалом ≥ 6 мес. – частота объективного ответа 23,5%, а медиана ВВП – 6,17 мес., что является практически значимыми выводами, данные по ре-индукции были включены в рекомендации Ассоциации онкологов России и RUSSCO по лечению аденокортикального рака. В рамках проспективной части диссертационной работы автор проанализировал 47 пациентов, получивших комбинацию платиносодержащей химиотерапии с митотаном в качестве первой линии терапии с целью стандартизировать режим назначения митотана, а также 12 пациентов, получивших терапию темозоломидом +/- митотан в качестве второй и последующей линии терапии. Назначение изучаемого дозового режима митотана позволило достичь его терапевтической концентрации у 72,3% пациентов, что выше исторического контроля – 56% в исследовании ADIUVO, при медиане до достижения терапевтической концентрации – 4,3 мес., показатели безопасности не отличались от данных, полученных в предыдущих работах. Учитывая отсутствие единого стандартного режима назначения митотана, режим титрования его дозы, разработанный в рамках данной диссертационной работы, имеет важное клиническое и практическое значение. Впервые проанализирована эффективность темозоломида +/- митотана в рамках проспективного исследования, несмотря на скромную частоту объективного ответа – 8,3%, а также медиану выживаемости без прогрессирования – 2,0 мес., у 16,7% пациентов, не имевших эффективных альтернативных опций лечения, удалось

достичь контроля болезни ≥ 6 мес., планируется продолжение набора пациентов в данное исследование.

Автореферат представлен на 23 страницах машинописного текста, проиллюстрирован 10 рисунками и 1 таблицей. Написан доступным, литературным языком. Его структура и содержание соответствуют принятым требованиям, выводы полностью соответствуют сформулированным задачам.

Диссертационная работа Жуликова Ярослава Андреевича на тему «Лекарственная терапия и роль повторных хирургических вмешательств в лечении местнораспространенного и метастатического аденокортикального рака» является научно-квалификационной работой, осуществлено решение научной задачи – улучшение результатов лечения пациентов с местнораспространенным и метастатическим аденокортикальным раком, имеющей важное значение для онкологии.

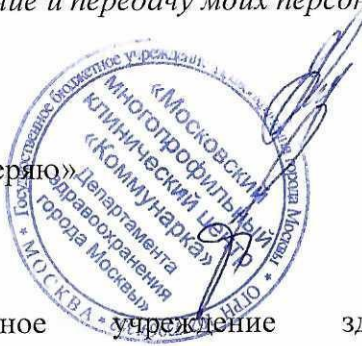
Таким образом, автореферат диссертационной работы Жуликова Ярослава Андреевича на тему «Лекарственная терапия и роль повторных хирургических вмешательств в лечении местнораспространенного и метастатического аденокортикального рака» полностью отражает содержание диссертационной работы и соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 20 марта 2021 года №426, от 11 сентября 2021 г. №1539, от 26 октября 2023 г. №1786, от 25 января 2024 г. №62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

к.м.н., заведующий онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ»

Согласна на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных

Подпись к.м.н., Глазковой Е.В. «заверяю»

Заведующий канцелярией



Глазкова Елена Владимировна

13.02.2025

Разумовская Анна Алексеевна

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы.

142770, г. Москва, Сосенский стан, дом 8, тел. 8-495-744-07-03,

Mail: mmcc@zdrav.mos.ru, <https://mmccdzm.ru/>