

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

главного научного сотрудника лаборатории торакальной онкопатологии РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова доктора медицинских наук, профессора В.П. Курчина на диссертационную работу Мартынова Евгения Петровича «Комплексное лечение пациентов с резектабельным раком поджелудочной железы», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология

СООТВЕТСТВИЕ ДИССЕРТАЦИИ СПЕЦИАЛЬНОСТИ И ОТРАСЛИ НАУКИ, ПО КОТОРЫМ ОНА ПРЕДСТАВЛЕНА К ЗАЩИТЕ

Диссертационная работа Мартынова Е.П. «Комплексное лечение пациентов с резектабельным раком поджелудочной железы» по своему содержанию, совокупности опубликованных работ и представленных докладов на научных съездах и конференциях соответствует специальности 14.01.12 – онкология (медицинские науки), отвечает требованиям п. 20, 21 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий (Указ Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 г. № 560). Тема исследования соответствует приоритетным направлениям научно-технической и инновационной деятельности на 2021–2025 гг., утвержденным Указом Президента Республики Беларусь от 07.05.2020 г. № 156 (пункт 2. Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства: диагностика, медицинская профилактика и лечение инфекционных, включая вирусной этиологии, и неинфекционных заболеваний, экспертиза качества медицинской помощи).

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность проблемы, представленной в диссертации, обусловлена неуклонным ростом заболеваемости раком поджелудочной железы (РПЖ) и смертности пациентов, обусловленной этой злокачественной опухолью. Хотя радикальное хирургическое вмешательство является единственным методом излечения РПЖ, однако, отдаленные результаты остаются неудовлетворительными. В первые 2 года после радикальной операции даже в сочетании с адъювантной химиотерапией (АХТ) умирают 80% пациентов, а самой частой причиной смерти является сочетание рецидив опухоли и метастазов в печени. Поэтому, в последние годы разрабатывается комплексный метод лечения с применением неоадъювантной химиолучевой терапии (НХЛТ). Предварительные данные являются обнадеживающими, но

результаты рандомизированных исследований пока отсутствуют. Малоизученным является сочетание неоадьювантной и адьювантной химиолучевой терапии. Таким образом, разработка новых методов комплексного лечения пациентов с РПЖ обусловлена неудовлетворительными результатами современной клинической практики, и является актуальной.

СТЕПЕНЬ НОВИЗНЫ РЕЗУЛЬТАТОВ, ПОЛУЧЕННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ, И НАУЧНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ, ВЫНОСИМЫХ НА ЗАЩИТУ

Соискатель в проспективном рандомизированном исследовании оценил переносимость и клиническую эффективность метода комплексного лечения, включающего НХЛТ (3D-конформная лучевая терапия в режиме гипофракционирования РОД 4 Гр, СОД 32 Гр на фоне приема фторафура в суточной дозе 800–1000 мг/м²), резекцию или экстирпацию поджелудочной железы и АХЛТ (лучевая терапия в режиме классического фракционирования дозы РОД 2 Гр, СОД 40 Гр на фоне перорального приема фторафура в суточной дозе 800–1000 мг/м² и продолжение приема фторафура в том же режиме в течение 5 месяцев).

Показано, что изучаемый комплексный метод удовлетворительно переносится пациентами: гематологическая и гастроинтестинальная токсичность III степени наблюдалась в 9% и 11% случаев, а токсичность IV степени отсутствовала. Комплексный метод с периоперационной химиолучевой терапией значительно превзошел по клинической эффективности метод лечения в контрольной группе пациентов, включающий радикальную операцию и АХЛТ (1–6 курсов химиотерапии по схеме 5–фторурацил+лейковарин, гемцитабин или гемцитабин + капецитабин): частота рецидива опухоли снизилась с 31,5% до 6,9% ($p=0,012$), а общая 3–летняя выживаемость повысилась с 12,3% до 35,3% ($p=0,001$).

Выявлены факторы прогноза выживаемости пациентов с резектабельным РПЖ с помощью многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса: периневральная инвазия опухолью (ОР=2,26; 95% ДИ 1,43–3,58, $p=0,001$), степень дифференцировки опухоли G3-4 (ОР=1,74; 95% ДИ 1,06–2,86, $p=0,030$), метастатическое поражение регионарных лимфоузлов (ОР=1,58; 95% ДИ 1,00–2,47, $p=0,046$). С учетом установленных прогностических факторов применение комплексного метода лечения с периоперационной химиолучевой терапией снижает риск смерти на 57% (ОР=0,43; 95% ДИ 0,26–0,72, $p=0,001$).

ОБОСНОВАННОСТЬ И ДОСТОВЕРНОСТЬ ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ, СФОРМУЛИРОВАННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ

Диссертационное исследование основано на проведенном проспективном рандомизированном контролируемом исследовании, включавшем 148 пациентов, из которых у 74 проведено радикальное лечение. Медиана наблюдения пациентов в исследуемой и контрольной группах составили 57 и 55 месяцев, что дает возможность оценить 3-летнюю выживаемость и получить статистически значимые различия. План исследования, критерии включения, примененные методы обследования, и лечения соответствует поставленным задачам.

Статистический анализ данных выполнен в соответствии с требованиями к проведению медико-биологических исследований. Сделанные выводы обоснованы статистическими расчетами, достоверны.

НАУЧНАЯ, ПРАКТИЧЕСКАЯ, ЭКОНОМИЧЕСКАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИИ С УКАЗАНИЕМ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ

Научная и практическая значимость диссертации заключается во внедрении в клиническую практику метода комплексного лечения с периоперационной химиолучевой терапией, который продемонстрировал удовлетворительную переносимость и более высокую клиническую эффективность по сравнению с комбинацией радикальной операции с адьювантной химиотерапией: достигнуто снижение частоты рецидива опухоли в 4,6 раза (с 31,5% до 6,9%) и повышение общей 3-летней выживаемости с 12,3% до 35,3%. При проведении многофакторного анализа по Коксу установлены независимые факторы прогноза выживаемости, наличие которых статистически значимо снижает выживаемость: периневральная инвазия опухолью (ОР=2,26), степень дифференцировки опухоли G3-4 (ОР=1,74) и метастатическое поражение регионарных лимфоузлов (ОР=1,58).

Практическая значимость подтверждена инструкцией по применению «Метод комплексного лечения пациентов, страдающих раком поджелудочной железы I–III стадий» (№ 024-0421 от 21.05.2021 г.).

Экономическая и социальная значимость диссертационной работы заключается в существенном снижении сроков стационарного лечения пациентов при применении метода комплексного лечения, увеличении безрецидивной и общей 3-летней выживаемости.

ОПУБЛИКОВАННОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИИ В НАУЧНОЙ ПЕЧАТИ

Опубликованность по теме диссертационного исследования достаточная. Опубликовано 13 научных работ, из них 4 статьи в рецензируемых журналах, соответствующих требованиям пункта 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, 8 тезисов в материалах научно-практических конференций. Для практического использования подготовлена и утверждена 1 инструкция по применению. Результаты диссертации доложены на международном съезде и республиканских научно-практических конференциях.

Общий объем опубликованных статей составил 2,3 авторских листа.

СООТВЕТСТВИЕ ОФОРМЛЕНИЯ ДИССЕРТАЦИИ ТРЕБОВАНИЯМ ВАК

Диссертация оформлена в соответствии с Инструкцией о порядке оформления диссертации, диссертации в виде научного доклада, автореферата диссертации и публикаций по теме (Постановление ВАК Республики Беларусь от 22.08.2022 г. № 5).

Диссертация изложена стандартно, включает следующие разделы: введение, общая характеристика работы, аналитический обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, заключение, выводы, список использованных источников, приложения. Диссертация написана на русском языке на 89 страницах, содержит 14 рисунков и 36 таблиц.

В первой главе представлен аналитический обзор научных публикаций по лечению пациентов с РПЖ, и определены малоизученные и противоречивые вопросы, связанные с применением различных методов комбинированного и комплексного лечения.

Во второй главе представлен план исследования, дана характеристика пациентов в исследовании, примененные методы лечения и статистического анализа.

В третьей главе дан анализ непосредственных результатов лечения в исследуемых группах пациентов.

В четвертой главе подробно описаны отдаленные результаты лечения пациентов с резектабельным РПЖ, убедительно показано преимущество нового комплексного метода лечения по показателям выживаемости и частоте рецидива опухоли.

В конце каждой главы помещены краткие выводы, обобщающие результаты исследования. Главы иллюстрированы рисунками и таблицами, способствующими лучшему восприятию материала.

Заключение содержит основные научные результаты диссертации и рекомендации по практическому использованию результатов исследования.

Автореферат соответствует содержанию диссертации, полученным результатам, положениям, выносимым на защиту. Он оформлен в соответствии с требованиями ВАК, разделы текста автореферата «Общая характеристика работы», «Заключение» и «Список публикаций соискателя ученой степени» дословно воспроизводят соответствующие разделы диссертации.

Принципиальных замечаний по диссертации и автореферату нет, но имеются ошибки в тексте: на стр. 28 написано, что «... адьювантная химиолучевая терапия улучшает показатель ОВ до 21,0 и 14,3 месяцев, соответственно», хотя другой метод лечения не указан. В таблице 1.6 на стр. 29 первая графа таблицы названа «вид лечение/количество пациентов», а в строках приводится вид лечения и % без косой черты. В таблице 1.7 на стр.31 в подзаголовке графы «ОВ%, медиана» в 4 строках из 8 указаны % (цифры в скобках) медиана, что в скобках–непонятно. Отмеченные ошибки не умаляют научной и практической значимости диссертации.

В аналитическом обзоре литературы указано на стр. 24–25, что гемцитабин+капецитабин или гемцитабин являются стандартной адьювантной химиотерапией. В связи с чем возникает вопрос: «Почему для исследования выбрана химиолучевая терапия с фторафуром в качестве нео- и адьювантной терапии?».

СООТВЕТСТВИЕ НАУЧНОЙ КВАЛИФИКАЦИИ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ, НА КОТОРУЮ ОН ПРЕТЕНДУЕТ

Анализ диссертации и публикаций соискателя подтверждает, что диссертация Мартынова Е.П. является самостоятельно выполненной квалификационной работой. Это подтверждается личным вкладом соискателя в выполнение работы. Соискателем выполнен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования, проведен патентный поиск. Непосредственно автор принимал участие в обосновании темы исследования, определении цели и задач, применении метода и способов решения поставленных задач, организации исследования, отборе пациентов. Самостоятельно диссертант провел обработку первичной медицинской документации, а также формирование электронных баз данных пациентов. Е.П. Мартыновым была выполнена

статистическая и графическая обработка полученных данных, интерпретированы и теоретически обобщены результаты исследования и написаны все разделы работы.

Таким образом, достаточное количество публикаций, выступлений на научных конференциях с докладами, владение современными методами научного анализа и многолетний опыт ответственного исполнителя по заданиям Государственной научно-технической программы свидетельствуют о том, что научная квалификация Мартынова Е.П. полностью соответствует ученой степени кандидата медицинских наук.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Мартынова Е.П. «Комплексное лечение пациентов с резектабельным раком поджелудочной железы», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология, является законченным, самостоятельно выполненным квалификационным научным исследованием.

В диссертации решена актуальная задача современной онкологии — повышение эффективности лечения пациентов, страдающих резектабельным раком поджелудочной железы, путем применения комплексного метода лечения, включающего радикальную операцию и периоперационную химиолучевую терапию.

Диссертационная работа по своей актуальности, научной и практической значимости соответствует требованиям пунктов 20 и 21 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий», утвержденного Указом Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 г. № 560, а Мартынов Е.П. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология за новые научно обоснованные результаты в области лечения пациентов, страдающих раком поджелудочной железы:

– установление удовлетворительной переносимости метода комплексного лечения пациентов с резектабельным РПЖ, включающего НХЛТ (3D-конформная лучевая терапия в режиме гипофракционирования РОД 4 Гр, СОД 32 Гр на фоне приема фторафура в суточной дозе 800–1000 мг/м²), резекцию или экстирпацию поджелудочной железы и АХЛТ (лучевая терапия в режиме классического фракционирования дозы РОД 2 Гр, СОД 40 Гр на фоне перорального приема фторафура в суточной дозе 800–1000 мг/м² и продолжение приема фторафура в том же режиме в течение 5 месяцев). Комплексный метод лечения характеризуется удовлетворительной переносимостью: в неоадьювантном режиме гематологическая токсичность III

степени наблюдалась в 3,4% и гастроинтестинальная II степени 10,3% случаев, при АХЛТ гематологическая токсичность III степени отмечалась у 9,6% и гастроинтестинальная токсичность II степени у 36,6% пациентов, а при химиотерапии в монорежиме – гематологическая токсичность III степени наблюдалась у 9%, а гастроинтестинальная токсичность III степени – у 11,3% пациентов. На всех этапах периоперационной химиотерапии токсичность IV степени отсутствовала, и досрочного прекращения лечения не было.

– доказательство в проспективном рандомизированном контролируемом исследовании высокой эффективности метода комплексного лечения с периоперационной химиолучевой терапии, заключающегося в снижении частоты возникновения рецидива опухоли с 31,5% до 6,9% ($p=0,012$) и повышении 3-летней общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости с 12,3% до 35,3% ($p=0,001$), с 12,6% до 33,7% ($p=0,002$) и с 14,7% до 33,7% ($p=0,003$) соответственно в сравнении с контрольной группой пациентов, у которых была выполнена радикальная операция и проводилась адъювантная химиотерапия;

– выявление факторов прогноза выживаемости пациентов с резектабельным РПЖ (перинеуральной инвазии опухолью, степени дифференцировки опухоли G3-4, метастатического поражения регионарных лимфоузлов) и подтверждение высокой эффективности комплексного метода лечения при многомерном анализе пропорциональных рисков Кокса, заключающейся в снижении риска смерти на 56,6% (95% ДИ ОР=0,43 0,26-0,72, $p=0,001$).

Официальный оппонент:
главный научный сотрудник
лаборатории торакальной онкопатологии
РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова
д.м.н., профессор

В.П. Курчин

