

ОТЗЫВ

научного руководителя о диссертации Мартынова Евгения Петровича
«Комплексное лечение пациентов с резектабельным раком

поджелудочной железы»,

представляемой к защите

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.12 - онкология.

Е.П. Мартынов работает младшим научным сотрудником в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» с ноября 2015г.

Имеет высшую квалификационную категорию. В работе зарекомендовал себя как ответственный и исполнительный сотрудник. Имеет значительный опыт выполнения высокотехнологичных вмешательств при опухолях поджелудочной железы и печени. Пользуется заслуженным авторитетом и уважением коллег и медицинского персонала.

Соискатель активно занимается научной деятельностью, является автором 13 научных работ, в том числе 4 статей в рецензируемых журналах. Е.П. Мартынов неоднократно выступал с докладами на республиканских и международных конференциях и симпозиумах.

Выполненная соискателем диссертация «Комплексное лечение пациентов с резектабельным раком поджелудочной железы», представляемая к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельно выполненной научной работой и посвящена применению метода комплексного лечения пациентов с резектабельным раком поджелудочной железы (РПЖ). В ходе научной работы Мартынов Е.П. систематически оценил данные мировой литературы, показав наличие различных подходов и результатов лечения резектабельного РПЖ.

Отмечено, что в настоящее время неудовлетворительные результаты хирургического лечения привели к необходимости активных поисков новых методов комбинированного воздействия на опухоль с включением лучевой и химиотерапии. Такой подход способен обеспечить увеличение 5-летней выживаемости до 20-30%.

Однако проведение адьювантного лечения не представляется возможным у около половины всех оперированных пациентов вследствие послеоперационных осложнений, необходимости длительного восстановления, нарушения пищеварения и нутритивного статуса; а также токсичности лечения.

В связи с этим преимущество имеют дооперационные методы воздействия. Преимуществами применения неoadьювантной терапии являются: сразу использование системного противоопухолевого лечения (нет ожидания послеоперационного восстановления); раннее выявление прогрессирования опухолевого процесса; увеличение частоты радикальных операций; более надежная оценка эффективности проведенного лечения.

В проспективном рандомизированном исследовании автором впервые выполнена оценка непосредственных и отдаленных результатов проводимого в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова метода комплексного лечения пациентов с резектабельным РПЖ. Установлено, что применение метода комплексного лечения пациентов с резектабельным РПЖ, включающий неоадьювантную химиолучевую терапию (НХЛТ) с использованием 3D-конформной лучевой терапии (ЛТ) в режиме гипофракционирования разовой очаговой дозы (РОД) 4 Гр, суммарной очаговой дозы (СОД) 32 Гр и монокимиотерапии (МХТ) фторофуром в суточной дозе 800-1000 мг/м², радикальную операцию и адьювантную химиолучевую терапию (АХЛТ) с использованием 3D-конформной ЛТ в режиме классического фракционирования дозы РОД 2 Гр, СОД 40 Гр и МХТ фторофуром в суточной дозе 800-1000 мг/м², в целом удовлетворительно переносится пациентами. НХЛТ отличалась хорошей переносимостью (токсичность III степени обнаружена у 1 (2,2%) пациентов, IV степень токсичности не наблюдалась) и не увеличивало частоту послеоперационных осложнений и летальности. Зарегистрировано уменьшение частоты развития панкреатических фистул (BL- *biochemical leak* на 15%, клинических значимых В и С на 12%). АХЛТ отличалась хорошей переносимостью: гематологическая токсичность (лейкопения) III степени обнаружена у 4 (9,0%) пациентов, IV степень токсичности не наблюдалась. Мерами по снижению частоты и выраженности осложнений ЛТ являются использование прецизионных методов облучения. Адьювантная МХТ также характеризовалась удовлетворительной переносимостью: гематологическая токсичность (лейкопения) III степени выявлена у 4 (9,0%) пациентов, гастроинтестинальная (тошнота) – у 5 (11,3%). Токсичности лечения IV степени в исследовании не обнаружено. Досрочного прекращения лечения не отмечено.

Установлено также, что комплексный метод увеличивает медиану общей, скорректированной и безрецидивной 3-летней выживаемости с 16 до 25 месяцев ($p=0,001$), 17,0 до 26,0 месяцев ($p=0,002$), 11 до 17 месяцев ($p=0,003$) и снижает частоту развития локорегионарных рецидивов с 23,0% до 4,5% ($p=0,012$), по сравнению со стандартным лечением.

Выявлены факторы прогноза выживаемости пациентов с резектабельным РПЖ, путём применения многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса. Установлена статистически значимая роль следующих прогностических факторов, связанных со снижением возникновения риска прогрессирования опухолевого процесса и смерти от него: отсутствие перинеуральной инвазии (OR=0,46; 95% ДИ 0,28–0,74, $p=0,001$ и OR=0,42; 95% ДИ 0,26–0,68, $p<0,001$) и наличие высокой, умеренной степени дифференцировки (OR=0,57; 95% ДИ 0,34–0,99, $p=0,037$ и OR=0,57; 95% ДИ 0,34–0,96, $p=0,035$). Отсутствие метастатического поражения регионарных лимфоузлов сопровождалось снижением риска смерти (OR=0,62; 95% ДИ 0,39–1,00, $p=0,049$). Отсутствие комплексного лечения сопровождалось увеличением риска прогрессирования опухолевого

процесса (OR=2,24; 95% ДИ 1,33–3,78, p=0,003) и риска смерти от него (OR=2,16; 95% ДИ 1,28–3,67, p=0,004).

Таким образом, диссертационная работа Е.П.Мартынова посвящена крайне актуальной теме, а именно улучшению эффективности лечения пациентов с резектабельным РПЖ.

Диссертация представляет собой оригинальное завершённое научное исследование, выполненное на современном научном уровне и имеет непосредственное прикладное значение в онкологии. Ученая степень кандидата медицинских наук может быть присуждена Мартынову Е.П. за:

1. Обоснование применения метода комплексного лечение пациентов с резектабельным РПЖ и подтверждение его высокой эффективности в проспективном рандомизированном исследовании, предусматривающего проведение НХЛТ с использованием 3D-конформной ЛТ в режиме гипофракционирования РОД 4 Гр, СОД 32 Гр на фоне перорального приема фторафура, радикальную операцию и АХЛТ с использованием 3D-конформной ЛТ в режиме классического фракционирования дозы РОД 2 Гр, СОД 40 Гр на фоне приема фторафура и далее в течение 5 месяцев.

2 Установление удовлетворительной переносимости применённого метода комплексного лечение пациентов с резектабельным РПЖ, характеризующего отсутствием увеличения частоты послеоперационных осложнений и летальности, а также умеренную токсичность (гематологические токсические проявления III степени наблюдались у 2,2-11% пациентов, токсических реакций IV степени и досрочного прекращения лечения не зарегистрировано).

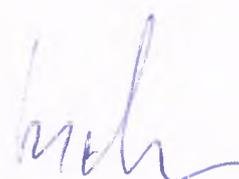
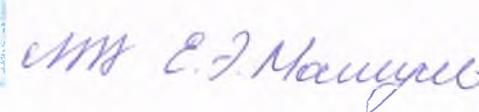
3. Доказательство увеличения общей, скорректированной, безрецидивной 3-летней выживаемости и их медианы с 12,3±5,1% до 35,3±7,8% и с 16 мес. до 25 мес. (p=0,001), с 12,6±5,2% до 36,2±8,0% и с 17 мес. до 26 мес. (p=0,002), с 14,7±5,4% до 33,7±7,9% и с 11 мес. до 17 мес. (p=0,003), снижение частоты развития локорегионарных рецидивов с 23,0% до 4,5% (p=0,012) у пациентов с резектабельным РПЖ при применении комплексного метода по сравнению с контрольной группой, где лечение проводилось согласно клиническим протоколам МЗ РБ № 60 от 06.07.2018 г.

4. Выявление и научное подтверждение независимых факторов прогноза прогрессирования опухолевого процесса и смерти, соответственно: отсутствие проведения комплексного лечения (OR=2,24; 95% ДИ 1,33–3,78, p=0,003 и OR=2,16; 95% ДИ 1,28–3,67, p=0,004), отсутствие периневральной инвазии (OR=0,46; 95% ДИ 0,28–0,74, p=0,001 и OR=0,42; 95% ДИ 0,26–0,68, p<0,001), высокая и умеренная степени дифференцировки (OR=0,57; 95% ДИ 0,34–0,99, p=0,037 и OR=0,57; 95% ДИ 0,34–0,96, p=0,035). Отсутствие метастатического поражения регионарных лимфоузлов сопровождалось снижением риска смерти (OR=0,62; 95% ДИ 0,39–1,00, p=0,049).

Заведующий лабораторией абдоминальной
онкопатологии, д. м. н. доцент

Подпись _____
удостоверено _____
отдел кадров

30.01.2022

 А.И. Шмак
 Е.И. Маслущ