

ОТЗЫВ

официального оппонента заведующего кафедрой онкологии учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» кандидата медицинских наук, доцента Михайлова Игоря Викторовича 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 (медицинские науки)

Соответствие диссертации специальности и отрасли науки, по которым она представлена к защите

Диссертация Мартынова Евгения Петровича «Комплексное лечение пациентов с резектабельным раком поджелудочной железы» по совокупности решаемых задач, объекту и методам исследования, а также полученным результатам и положениям, выносимым на защиту, соответствует отрасли медицинские науки и специальности 14.01.12 - онкология (п. 6 паспорта специальности 14.01.12 - онкология, утвержденный приказом Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 23 апреля 2018 г. № 116 – исследования, связанные с клиническими вопросами проявления опухолевой болезни, диагностикой и лечением новообразований).

Актуальность темы диссертации

Диссертационная работа посвящена крайне актуальной проблеме современной онкологии – лечению пациентов с резектабельным раком поджелудочной железы (РПЖ). На протяжении последних трех десятилетий основным методом лечения резектабельного РПЖ является радикальная операция с последующей адъювантной химиотерапией. Однако отдаленные результаты лечения РПЖ остаются неудовлетворительными ввиду биологического агрессивного поведения опухоли. Адъювантное лечение возможно у менее половины пациентов из-за развившихся послеоперационных осложнений, длительного восстановления и токсичности химиотерапии. Частота возникновения локорегионарного рецидива доходит до 75%. В диссертации предлагается новый подход к повышению эффективности лечения пациентов с резектабельным РПЖ путем применения комплексного метода лечения с использованием неадъювантной и адъювантной химиолучевой терапии, направленный на снижение риска локорегионарного рецидива и генерализации опухолевого процесса. Работа представляет несомненный научный и практический интерес.

Степень новизны результатов диссертации и научных положений, выносимых на защиту

В рамках проспективного рандомизированного исследования применен метод комплексного лечения пациентов с резектабельным РПЖ, включающий неoadьювантный этап с использованием 3D-конформной лучевой терапии в режиме гипофракционирования разовой очаговой дозы (РОД) 4 Гр, суммарной очаговой дозы (СОД) 32 Гр на фоне фторафура, радикальную операцию и адьювантный этап с лучевой терапией в режиме классического фракционирования дозы РОД 2 Гр, СОД 40 Гр также на фоне фторафура.

Установлена высокая эффективность примененного метода комплексного лечения, отличается удовлетворительной переносимостью периоперационной химиолучевой терапии и характеризуется увеличением 3-летней общей, скорректированной, безрецидивной выживаемости по сравнению со стандартным комбинированным лечением.

Проведен многофакторный регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса, на основании которого выявлены факторы прогноза выживаемости пациентов с резектабельным РПЖ в группах стандартного и комплексного лечения.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Исследование, проведенное Е.П. Мартыновым, основано на результатах рандомизированного контролируемого исследования, в ходе которого было проведено лечение и последующее наблюдение 148 пациентов в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» в период с 2008 по 2021 г.

Из их числа у 74 пациентов с резектабельным РПЖ был применен комплексный метод лечения пациентов с использованием неoadьювантной и адьювантной химиолучевой терапии.

Методология диссертационного исследования, его дизайн и применяемые методы исследования соответствует поставленным задачам. Положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации основаны на результатах собственных исследований, логичны и подтверждены статистически.

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию

Научная и практическая значимость диссертационной работы Е.П. Мартынова состоит в обосновании, применении и внедрении в клиническую практику метода комплексного лечения, включающего неоадьювантную и адьювантную химиолучевую терапию, позволившего повысить эффективность лечения пациентов с резектабельным раком поджелудочной железы, что выражается в увеличении 3-летней общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости. Автором сформулированы конкретные показания к использованию метода. Метод может быть использован в любой онкологической клинике, имеющей соответствующее оборудование и специалистов.

Научная значимость подтверждается выполнением диссертации в рамках научно-исследовательских работ: «Разработать и внедрить метод комплексного лечения с использованием неоадьювантной и адьювантной химиолучевой терапии у пациентов, страдающих раком поджелудочной железы I–III стадий», номер государственной регистрации 20163773 от 28 сентября 2016 г., 2016–2021 гг. (Государственная научно-техническая программа «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», подпрограмма «Злокачественные опухоли»).

Социальная значимость диссертационной работы заключается в том, что метод комплексного лечения пациентов с резектабельным РПЖ, включающий неоадьювантную и адьювантную химиолучевую терапию, характеризуется удовлетворительной переносимостью, не увеличивает число послеоперационных осложнений, снижает риск возникновения локорегионарных рецидивов, что в свою очередь увеличивает продолжительность жизни пациентов.

Достигнутая экономическая значимость результатов диссертации состоит в том, что при применении неоадьювантной и адьювантной химиолучевой терапии существенно снижаются сроки стационарного лечения пациентов с резектабельным РПЖ и связанные с этим финансовые затраты.

Результаты диссертационной работы легли в основу утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкции по применению «Метод комплексного лечения пациентов, страдающих раком поджелудочной железы I–III стадий» (№ 024-0421 от 21.05.2021 г.).

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

По теме диссертационного исследования опубликовано 13 научных работ: 4 статьи в рецензируемых журналах и 8 тезисов в сборниках научно-

практических конференций и 1 инструкция по применению, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь. Диссертант апробировал полученные в работе результаты на различных научных форумах, в том числе международных.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Рукопись диссертации оформлена в соответствии с п. 20, 21 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий (Указ Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 г. № 560) и Инструкцией о порядке оформления диссертации, диссертации в виде научного доклада, автореферата диссертации и публикаций по теме (постановление ВАК Республики Беларусь № 5 от 22.08.2022 г.). Диссертация изложена на русском языке, содержит 14 рисунков и 36 таблиц. Полный объем диссертации составляет 89 страниц и включает следующие разделы: введение, общая характеристика работы, аналитический обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, изложенные в 3-х главах, заключение, выводы, список использованных источников, 3 приложения.

В введении обоснована актуальность темы, указаны цель и задачи исследования.

Первая глава содержит собой аналитический обзор современной литературы, посвященной лечению пациентов с резектабельным раком поджелудочной железы. Автором систематизированы основные подходы к лечению, а также преимущества и недостатки используемых методов.

Во второй главе подробно описан дизайн исследования, представлена информация о материалах и методах, отражены критерии включения и исключения пациентов, приведены характеристики групп исследования, применяемые способы лечения и статистический анализ.

В третьей главе изучена переносимость неoadьювантной и адьювантной химиолучевой терапии, а также дана оценка послеоперационным осложнениям.

Четвертая глава содержит сравнительный анализ отдаленных результатов лечения пациентов с резектабельным раком поджелудочной железы и многофакторный анализ Кокса.

Каждая глава завершается краткими выводами, где в сжатой форме обобщен изложенный материал.

Заключение представлено в виде выводов и рекомендаций по практическому использованию результатов, которые корректно сформулированы и полностью обоснованы.

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК, а его содержание полностью соответствует основным положениям, полученным

результатам и выводам, диссертационной работы. Принципиальных замечаний по работе нет.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

Диссертация Мартынова Е.П. является самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой. Автором проведен патентный поиск, написан обзор литературы, определены цели и задачи исследования, осуществлялся отбор и курация пациентов, выполнение оперативных вмешательств, формирование электронных баз данных, статистическая обработка полученных данных, формулировке выводов, оформлении диссертации, подготовке публикаций самостоятельно и в соавторстве. Анализ диссертационной работы, полученных результатов, оценка личного вклада соискателя, объема и содержания научных публикаций, свидетельствует о том, что Мартынов Евгений Петрович является высококвалифицированным специалистом в своей отрасли и области знаний, а его научная квалификация соответствует искомой ученой степени кандидата медицинских наук.

Заключение

Диссертация Мартынова Евгения Петровича «Комплексное лечение пациентов с резектабельным раком поджелудочной железы», является завершенным научно-квалификационным исследованием, содержащим новое решение важной научно-практической задачи - повышение эффективности лечения пациентов с РПЖ. По содержанию полученных новых результатов, актуальности и научно-практической значимости, объему проведенных исследований, а также обоснованности выводов и научных положений диссертация соответствует требованиям главы 3 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий», а соискатель заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 - онкология.

Ученая степень кандидата медицинских наук, по специальности 14.01.12 - онкология может быть присуждена Е.П. Мартынову за обоснование новой тактики лечения резектабельного рака поджелудочной железы:

- организацию и проведение проспективного рандомизированного контролируемого исследования с целью оценки эффективности метода комплексного лечения пациентов при различной локализации резектабельного РПЖ;
- установление удовлетворительной переносимости неoadьювантной химиолучевой терапии – гематологическая токсичность II степени

зарегистрирована у 14,6%, III степени – у 3,4% пациентов. Проведение предоперационной химиолучевой терапии не приводит к увеличению частоты послеоперационных осложнений (категорий III a-b ($p=0,77$; $p=0,63$) и IV a-b ($p=0,57$; $p=0,46$)) и летальности ($p=0,46$);

– установление приемлемой переносимости адъювантной химиолучевой терапии – гастроинтестинальная и гематологическая токсичность II степени зарегистрирована у 36,6% и 25,0% пациентов, соответственно. Гематологическая токсичность III степени выявлена у 9,0% пациентов. В режиме адъювантной монокимиотерапии – гематологическая и гастроинтестинальная токсичность II степени зафиксирована у 36,6% и 47,7% пациентов, соответственно. Гастроинтестинальная и гематологическая токсичность III степени зарегистрирована у 9,0% и у 11,3% пациентов, соответственно. При проведении адъювантной химиолучевой терапии, монокимиотерапии токсических реакций IV степени и досрочного прекращения лечения не было;

– доказательства высокой эффективности применения метода комплексного лечения пациентов с резектабельным РПЖ по сравнению со стандартной терапией, о чем свидетельствуют увеличение показателей 3-летней общей выживаемости на 23% ($p=0,001$), скорректированной – на 23% ($p=0,002$), безрецидивной – на 19% ($p=0,003$), а также снижение частоты возникновения локорегионарного рецидива в 4,6 раза ($p=0,012$);

– выявление при проведении многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса снижения риска смерти на 56,6% (95% ДИ OR=0,43 0,26-0,72, $p=0,001$) у пациентов с резектабельным РПЖ при использовании комплексного метода лечения.

Заведующий кафедрой онкологии
учреждения образования
«Гомельский государственный
медицинский университет»,
кандидат медицинских наук, доцент

И.В. Михайлов

03.06.2024

Подпись _____
удостоверяю
Инспектор по кадрам

