

ОТЗЫВ
официального оппонента
доцента кафедры онкологии учреждения образования
«Белорусский государственный медицинский университет»
кандидата медицинских наук, доцента

Шепетько Михаила Николаевича

на диссертационную работу Демидчика Евгения Юрьевича «Периоперационная химиотерапия в комплексном лечении немелкоклеточного рака легкого III (N2) стадии» 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 Е.Ю.Демидчика «Периоперационная химиотерапия немелкоклеточного рака легкого III (N2) стадии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, соответствует специальности 14.01.12 – онкология и отрасли науки – медицинские.

Тема диссертационной работы соответствует пункту 4 перечня приоритетных направлений научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2016–2020 гг. (Указ Президента Республики Беларусь от 22 апреля 2015 г. № 166): «Медицина, фармация, медицинская техника: технологии профилактики, диагностики и лечения заболеваний» и перечню приоритетных направлений научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2021–2025 гг., утвержденных Указом Президента Республики Беларусь от 07.05.2020 № 156 «О приоритетных направлениях научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021–2025 годы» (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

Диссертационная работа Демидчика Е.Ю. посвящена актуальной проблеме онкологии – улучшению результатов лечения пациентов с местнораспространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ).

Проблема рака легкого приобрела на современном этапе большое медико-социальное значение ввиду продолжающегося роста заболеваемости данной патологией, которая в Беларуси за последние 10 лет увеличилась на 10% и составила в 2018 году 87,0 случаев на 100000 населения. При этом остается высокой частота первичного выявления рака легкого в III–IV стадиях болезни (65%), ха-

рактеризующегося высокой частотой рецидивов и плохим общим прогнозом. Основным методом лечения данной группы пациентов является радикальная операция, которую зачастую невозможно выполнить при распространенных и диссеминированных опухолевых поражениях легких.

Применение современных подходов к лечению рака легкого, включающих радикальное хирургическое лечение и проведение периоперативной химиотерапии позволяет достичь удовлетворительных отдаленных результатов лечения. Тем не менее, если проведение адъювантной химиотерапии в настоящее время является стандартом лечения распространенного рака легкого, вопрос назначения неоадъювантной химиотерапии остается предметом пристального внимания онкологов всего мира из-за ограниченного применения ввиду недостаточности доказательств ее эффективности.

Проведение подобных исследований может помочь в формировании стратегии лечения и поиска новых эффективных схем и способов терапии пациентов с местнораспространенным НМРЛ. Работа Демидчика Е.Ю. посвящена достижению цели – повышению эффективности лечения пациентов, страдающих НМРЛ III (N2) стадии, путем использования периоперационной химиотерапии и радикального хирургического лечения.

Для достижения поставленной цели соискателем сформулированы задачи исследования:

1. Разработать метод комплексного лечения с использованием периоперационной химиотерапии у пациентов НМРЛ с поражением медиастинальных лимфоузлов (N2).
2. Изучить эффективность и переносимость разработанного метода у пациентов НМРЛ с поражением медиастинальных лимфоузлов (N2).
3. Изучить отдаленные результаты комплексного лечения пациентов НМРЛ с поражением медиастинальных лимфоузлов (N2) по разработанному методу и после радикального хирургического вмешательства с aPXT.
4. Выявить факторы прогноза и разработать прогностическую модель выживаемости пациентов с НМРЛ после хирургического вмешательства и неоадъювантной терапии с использованием многофакторного регрессионного анализа Кокса. Выделить на основе модели прогностические группы пациентов и сформулировать показания для комплексного лечения пациентов, страдающих НМРЛ с поражением медиастинальных лимфоузлов (N2).

Диссертация выполнена в рамках инициативной научно-исследовательской работы «Разработать и внедрить алгоритм дифференциальной диагностики диссеминированных поражений легких, оценить эффективность комплексного лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого IIIA (N2) стадии с неоадъювантной и адъювантной химиотерапией, определить факторы прогноза выживаемости при немелкоклеточном раке легкого I–IIIA

стадии после хирургического и комплексного лечения» (03.01.2020 — 31.12.2020 гг.), №. государственной регистрации 20200381, дата регистрации 25.03.2020г. в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова».

Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, выносимых на защиту

Диссертация Демидчика Е.Ю. посвящена концептуальному развитию актуального научного направления и содержит новые результаты. Впервые на статистически значимых по числу клинических данных в сравнительном аспекте проведена оценка эффективности нового метода комплексного лечения с применением неоадьювантной химиотерапии НМРЛ III (N2) стадии. Автором доказано, что проведение нПХТ сопровождается удовлетворительной переносимостью и объективным ответом в $92,9 \pm 7,8\%$ случаев, при этом стабилизация отмечалась у $38,1 \pm 14,6\%$ и частичная регрессия опухоли — у $54,8 \pm 15,0\%$ пациентов. У всех пациентов с объективным эффектом нПХТ удалось выполнить радикальное хирургическое вмешательство (R0). Применение разработанного комплексного метода лечения позволило статистически значимо повысить общую 5-летнюю выживаемость пациентов НМРЛ III стадии с поражением медиастинальных лимфоузлов (N2) до $56,0 \pm 10,6\%$ по сравнению с $25,6 \pm 4,6\%$ ($p = 0,017$) у пациентов, которым на первом этапе выполнялась радикальная операция с последующей аПХТ.

Также впервые автором выявлены факторы прогноза и разработана прогностическая модель выживаемости пациентов с НМРЛ после хирургического вмешательства и неоадьювантной терапии с использованием многофакторного регрессионного анализа Кокса, позволившая выделить группы с благоприятным и неблагоприятным прогнозом среди пациентов. Модель включает такие прогностические факторы, как наличие/отсутствие полной регрессии первичной опухоли или метастазов в лимфоузлах средостения и значение лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) до $1,5 / \geq 1,5$ через 3 недели после завершения нПХТ. При благоприятном прогнозе общая 5-летняя выживаемость составила $62,6 \pm 10,1\%$, в то время как при неблагоприятном прогнозе все пациенты умерли в течение 26 месяцев ($p = 0,0001$). Полученные результаты позволяют персонализировать тактику лечения у таких пациентов.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность результатов исследования не вызывает сомнений. Методы исследования, использованные в диссертации, адекватны поставленной цели и

задачам работы. Математическое обеспечение анализа результатов достаточное и соответствует современным подходам к использованию статистических методов при проведении медико-биологических исследований. Научные положения, выносимые на защиту, результаты исследований и рекомендации, содержащиеся в диссертации, обоснованы.

Научные положения, выдвигаемые в работе, основаны на достаточном фактическом материале. Выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, соответствуют поставленным задачам и отражают основные научные результаты.

Настоящая диссертационная работа является самостоятельно выполненным научным исследованием Е.Ю. Демидчика, который обосновал тему исследования, проводил обследование и лечение пациентов, обрабатывал медицинскую документацию, создал компьютерные базы данных и провел статистическую обработку материала, что составило 95% личного участия.

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации

Научная, практическая и социальная значимость работы подтверждена тем, что диссертация выполнена в рамках инициативной НИР «Разработать и внедрить алгоритм дифференциальной диагностики диссеминированных поражений легких, оценить эффективность комплексного лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого IIIA (N2) стадии с неоадьювантной и адьювантной химиотерапией, определить факторы прогноза выживаемости при немелкоклеточном раке легкого I–IIIA стадии после хирургического и комплексного лечения» (03.01.2020 – 31.12.2020 гг.), №. государственной регистрации 20200381, дата регистрации 25.03.2020г. в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова».

Практическая значимость работы несомненна и заключается в разработке алгоритма лечения пациентов с НМРЛ с поражением медиастинальных лимфоузлов (N2):

- Пациентам НМРЛ с верифицированным поражением медиастинальных лимфоузлов (N2) следует проводить комплексное лечение с использованием предоперационной химиотерапии: 2 курса препаратами цисплатин 100 мг/м^2 в 1-й день и винорельбин 30 мг/м^2 в 1-й и 8-й дни.
- Через 3 недели после ее завершения необходимо оценить объективный эффект по RECIST1.1 и определить ЛИИ для установления группы прогноза.

- При благоприятном прогнозе (ЛИИ < 1,5 или наличие полной регрессии опухоли или метастазов в лимфоузлах средостения по RECIST1.1) показано продолжение комплексного лечения с выполнением радикальной операции с последующими 2 курсами аПХТ по той же схеме через 2–6 недель после даты операции. При неблагоприятном прогнозе (ЛИИ $\geq$ 1,5 и отсутствие полной регрессии опухоли или метастазов в лимфоузлах средостения) – выполнение радикальной операции нецелесообразно, т.к. не улучшает показатели выживаемости пациентов.

Для практического применения издана инструкция «Метод прогнозирования исхода заболевания при немелкоклеточном раке легкого III (N2) стадии» (инструкция по применению № 185-1220 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 31.03.2021).

Разработанный метод лечения внедрен в практическую деятельность в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, в Минском городском клиническом онкологическом центре, в технологический и учебный процесс на кафедрах онкологии УО БелМАПО и УО БГМУ.

Экономическая значимость результатов диссертации заключается в том, что разработанный метод позволяет снизить затраты здравоохранения на лечение пациентов с местнораспространенным НМРЛ, которым нецелесообразно назначение радикального хирургического лечения.

Социальная значимость диссертации заключается в том, что применение нового метода комплексного лечения позволит улучшить отдаленные результаты лечения пациентов с НМРЛ III (N2) стадии благодаря персонифицированному подходу к выбору лечебной тактики, что оказывает непосредственное влияние на результаты лечения и качество жизни пациентов.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

Требования по полноте изложения в опубликованных работах положений, выносимых на защиту, и результатов исследования выполнены полностью. По теме диссертации опубликовано 9 научных работ: 3 статьи в рецензируемых научных журналах, соответствующих требованиям п.18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь; 5 тезисов докладов на научных конференциях, 1 инструкция по применению. Общее количество авторских листов опубликованных печатных работ – 2,15.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Диссертация оформлена в соответствии Постановлением президиума ВАК Беларуси от 24 декабря 1997 г. № 178 (в редакции постановления Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 15 августа 2007 г. № 4). Дис-

сертационная работа изложена на русском языке на 112 страницах и состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, изложенных в двух главах, заключения и библиографического списка, содержащего 118 литературных источников, список публикаций соискателя. Работа содержит 34 таблицы, иллюстрирована 51 рисунком, включает 5 приложений – инструкция по применению и акты о внедрении в лечебный и учебно-технологический процесс.

Глава 1 представляет собой аналитический обзор литературы, в котором приведен современный взгляд на методы хирургического и химиотерапевтического лечения НМРЛ. Автор сформулировал ряд проблем при проведении периферической химиотерапии у пациентов с НМРЛ III (N2) стадии, не решенных в настоящее время, и обосновал актуальность постановки цели и задач исследования.

Во 2-й главе автором приведены критерии отбора пациентов в исследование, тщательно описаны методы обследования и лечения, описаны технические особенности операции после проведенной неоадьювантной химиотерапии и критерии радикальности хирургического лечения. Диссертантом дана сравнительная характеристика исследуемых групп пациентов, приведены критерии оценки токсичности неоадьювантного химиотерапевтического лечения и методика оценки непосредственных результатов. Статистическая обработка полученных данных проведена с применением современных методов статистики.

Третья глава посвящена оценке переносимости и токсичности разработанной схемы неоадьювантной полихимиотерапии у пациентов с НМРЛ III (N2) стадии. Представленные результаты проспективного исследования демонстрируют хорошую переносимость 2 курсов нПХТ – запланированный курс лечения получили 100% пациентов. Токсичность предложенной схемы нПХТ оказалось приемлемой – осложнения 3 степени тяжести составили только 14,3%, а тяжелые токсические проявления IV-V-й степени не были отмечены. При этом получен объективный ответ в 92,9% случаев, оценка объективного ответа опухоли и метастазов в медиастинальных лимфоузлах проведена по международной системе RECIST 1.1. Использование разработанного метода (нПХТ + операция + аПХТ) позволило получить общую 5-летнюю выживаемость пациентов $56,0 \pm 10,6\%$, что оказалось значимо лучше чем в группе исторического контроля (операция + аПХТ) и составила $25,6 \pm 4,6\%$, соответственно, ($p = 0,017$).

Четвертая глава посвящена определению факторов прогноза, влияющих на показатели выживаемости пациентов с НМРЛ при использовании в комплексном лечении неоадьювантной ПХТ. Используя современные методы статистического анализа, автор показал, что статистически значимыми неблагоприятными прогностическими факторами являются отсутствие полного

объективного ответа опухоли или метастазов в пораженных медиастинальных лимфоузлах после проведения нПХТ и уровень ЛИИ перед операцией более или равный 1,5. Результаты проведенного анализа факторов прогноза позволили автору выделить группу пациентов, у которых проведение разработанного комплексного метода лечения с использованием периоперационной химиотерапии и радикальной операции целесообразно с точки зрения эффективности.

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

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

Объем диссертации, шрифт, поля, интервалы, структура и заголовки рисунков и таблиц, список литературы соответствуют правилам оформления диссертации.

Общая характеристика работы и заключение, приводимые в автореферате, дословно воспроизводят соответствующие разделы диссертации.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации и отражает ее основные результаты и положения, выносимые на защиту.

В целом диссертация Е.Ю.Демидчика представляет собой оригинальное и тщательно выполненное научное исследование, которое может быть полезным для научных работников, онкологов и торакальных онкологов-хирургов. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению представленной диссертационной работы нет.

Имеет место ряд второстепенных замечаний:

1. Для статистической обработки и более убедительных доказательств положений, выносимых на защиту, количество пациентов проспективной группы наблюдения составило только 42 человека, что явилось причиной сложностей в интерпретации данных.
2. Обзор литературы насчитывает 118 источников, из которых большая часть принадлежит источникам старше 7 лет.
3. Нет ссылок на международные клинические рекомендации современных исследований и протоколов, таких как Рекомендации онкологов России 2018-2020 гг. и современных клинических рекомендаций ESMO 2018 – 2020 гг.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

Анализ представленных материалов свидетельствует о том, что Демидчик Е.Ю. хорошо знаком с современными литературными данными по теме диссертации. Совместно с научным руководителем была обоснована тема, определены цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту. Соискателем квалифицированно, основываясь на принципах доказательной медицины с использованием современных методов статистики, интерпретированы полученные в ходе исследования результаты и сформулированы выводы и практические рекомендации.

Автором в соавторстве разработан:

1. Метод прогнозирования исхода заболевания при немелкоклеточном раке легкого III (N2) стадии (инструкция по применению № 185-1220 от 31.03.2021г.).

Выводы диссертации сделаны на основании достаточного фактического материала, корректно сформулированы, соответствуют научным положениям, выносимым на защиту.

Е.Ю.Демидчик самостоятельно и в соавторстве подготовил 9 публикаций. Результаты исследования доложены соискателем на республиканских и международных конференциях и симпозиумах.

Анализ содержания диссертационной работы, автореферата и научных публикаций позволяет сделать вывод, что научная квалификация Е.Ю.Демидчика соответствует искомой степени кандидата медицинских наук, на которую он претендует.

Заключение

Диссертационная работа Е.Ю.Демидчика «Периоперационная химиотерапия немелкоклеточного рака легкого III (N2) стадии» является квалификационным, завершенным, самостоятельным научным исследованием, научно-обоснованные результаты которого обеспечивают решение важной научной и клинической задачи – повышение эффективности лечения пациентов с местнораспространенным НМРЛ.

По актуальности, научной новизне и практической значимости работа отвечает требованиям ВАК Республики Беларусь о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, предъявляемым к диссертационным исследованиям на соискание ученых степеней кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ему искомой степени по специальности 14.01.12 – онкология.

Ученая степень кандидата медицинских наук может быть присуждена Е.Ю.Демидчику за:

1. Обоснование, разработку и апробацию в рамках проспективного исследования нового метода лечения пациентов с НМРЛ III (N2) стадии, включающего 2 курса неоадьювантной полихимиотерапии по схеме цисплатин-винорелбин, радикальную операцию и проведение 2 курсов адьювантной ПХТ по схеме той же схеме. Данный метод обладает удовлетворительной переносимостью пациентами и приемлемой токсичностью и позволяет статистически значимо повысить общую 5-летнюю выживаемость пациентов до $56,0 \pm 10,6\%$ по сравнению с $25,6 \pm 4,6\%$ ($p = 0,017$) у пациентов, которым на первом этапе выполнялась радикальная операция с последующей аПХТ.

2. Выявление факторов прогноза, таких как наличие/отсутствие полной регрессии первичной опухоли или метастазов в лимфоузлах средостения и значение ЛИИ до $1,5 / \geq 1,5$ через 3 недели после завершения нПХТ, которые статистически значимо влияют на отдаленные результаты лечения пациентов с НМРЛ III (N2) стадии.

3. Выделение группы пациентов НМРЛ III стадии с поражением медиастинальных лимфоузлов (N2) с благоприятными факторами прогноза, у которых использование разработанного метода позволяет получить общую 5-летнюю выживаемость в пределах $62,6 \pm 10,1\%$ ($p = 0,0001$).

4. Обоснование нецелесообразности проведения лечения по разработанному методу у пациентов с неблагоприятными факторами прогноза из-за его низкой эффективности в данной группе пациентов, все они умерли в течение 26 месяцев ($p = 0,0001$).

5. Внедрение разработанного метода в клиническую практику онкологических учреждений и учебно-технологический процесс кафедр онкологии Республики Беларусь.

Официальный оппонент
доцент кафедры онкологии
учреждения образования «Белорусский
государственный медицинский университет»
кандидат медицинских наук, доцент

 М.Н.Шепетько

Подпись М.Н.Шепетько заверяю
Начальник отдела кадров
Белорусского государственного
медицинского университета

