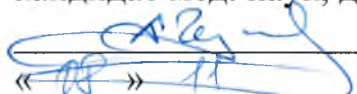




УТВЕРЖДАЮ

Ректор государственного учреждения
образования «Белорусская медицинская
академия последипломного
образования»,

кандидат мед. наук, доцент

 А.Н. Чуканов
«» 2022 г.

ОТЗЫВ ОППОНИРУЮЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертацию Демидчика Е.Ю.

«Периоперационная химиотерапия в комплексном лечении немелкоклеточного
рака легкого III(N2) стадии»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.02 – онкология

В соответствии с приказом ректора государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования» (далее – БелМАПО) от 11.10.2022 № 305, на основании направления Совета по защите диссертаций Д 03.12.01 при государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» Министерства здравоохранения Республики Беларусь, руководствуясь п.п. 38, 44, 45 Положения о совете по защите диссертаций, п. 42 главы 6 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, утвержденного Указом Президента Республики Беларусь № 560 от 17 ноября 2004 г. с изменениями и дополнениями, 28.10.2022 на клинической базе кафедры онкологии проведено собрание профессорско-преподавательского состава кафедр БелМАПО: онкологии, детской онкологии, гематологии и иммунологии (протокол № 13), по обсуждению диссертации 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 по подготовке отзыва оппонировавшей организации.

Диссертация выполнена в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» под научным руководством доктора медицинских наук, главного научного сотрудника лаборатории торакальной онкопатологии Курчина Вячеслава Петровича.

Заслушан доклад Демидчика Евгения Юрьевича, содержащий основные результаты исследования. Соискателю были заданы вопросы, на которые получены исчерпывающие ответы.

Выступил эксперт по диссертации Жуковец А.Г., заведующий кафедрой онкологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», кандидат медицинских наук, доцент, в докладе которого были отражены следующие положения:

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

По приоритетности и предмету исследования, совокупности решаемых задач, а также полученным результатам с учетом их новизны и практической значимости, диссертация Демидчика Е.Ю. «Периоперационная химиотерапия в комплексном лечении немелкоклеточного рака легкого III(N2) стадии» соответствует специальности 14.01.12 – онкология и отрасли «медицинские науки» (п. 6 области исследования паспорта специальности 14.01.12 – онкология, утвержденного приказом Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 23 апреля 2018 г. № 116).

Научный вклад соискателя в решение научной задачи с оценкой его значимости

Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2016-2020 гг., утвержденным Указом Президента Республики Беларусь от 22.04.2015 № 166 (пункт 4. Медицина, фармация, медицинская техника: технологии профилактики, диагностики и лечения заболеваний»), и приоритетным направлениям научно-технической и инновационной деятельности на 2021-2025 годы, утвержденным Указом Президента Республики Беларусь от 07.05.2020г. № 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).

Диссертационное исследование было проведено 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 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 25.03.2020.

Целью диссертационного исследования Демидчика Е.Ю. является повышение эффективности лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого с поражением медиастинальных лимфоузлов (N2) путем комбинации неоадъ-

ювантной полихимиотерапии, радикального хирургического вмешательства и адъювантной полихимиотерапии. Методология исследования обоснована, расчеты произведены с применением современных методов статистического анализа. Выводы, сформулированные в диссертационной работе, логичны, вытекают из полученных результатов.

Соискатель принимал участие в составлении протокола исследования, проведении анализа отечественной и зарубежной литературы по теме работы, определении цели и задач исследования, лечении пациентов, обработке первичной медицинской документации, формировании базы данных, осуществлении динамического наблюдения за пациентами, статистической обработке материала, оформлении результатов исследования, подготовке и публикации результатов исследования в научных изданиях, в подготовке инструкции по применению, оформлении диссертации, выводов и практических рекомендаций.

Научные результаты и основные положения, выносимые на защиту, убедительны. В работе нет ни одного положения, не подтвержденного результатами собственного исследования. Достоверность полученных результатов и обоснованность научных положений, представленных в диссертации, подтверждаются достаточным клиническим материалом.

В работе представлены данные о лечении 133 пациентов, перенесших радикальную операцию и комплексное лечение по поводу немелкоклеточного рака легкого III(N2) стадии.

При лечении в основной группе (42 человека) использовалось комплексное лечение, включающее 2 курса неоадъювантной химиотерапии (цисплатин+ винорелбин), радикальную операцию (R0) и 2 курса адъювантной химиотерапии (цисплатин+ винорелбин). Пациентам контрольной группы (91 человек) на первом этапе лечения выполнялось радикальное хирургическое лечение с последующим проведением адъювантной полихимиотерапии (цисплатин+ винорелбин).

В результате клинической апробации разработанного метода лечения с неоадъювантной и адъювантной химиотерапией у пациентов с немелкоклеточным раком легкого III(N2) стадии доказано его преимущество по сравнению методом лечения, включающим радикальную операцию и адъювантную химиотерапию. Общая 5-летняя выживаемость оказалась более чем в 2 раза выше ($p = 0,017$) в сравнение с контролем ($56,0 \pm 10,6\%$ и $25,6 \pm 4,6\%$, соответственно). Объективный ответ опухоли при неоадъювантной химиотерапии имел место в 92,9% случаев (стабилизация или частичная регрессия составили 38,1% и 54,8%, соответственно). Частота прогрессирования опухолевого процесса составила 7,1%. Полная регрессия первичной опухоли и метастазов в медиастинальных лимфоузлах наблюдалась в 4,8% и 19,0% случаях, соответственно. При этом осложнения III степени, связанные с проведением неоадъювантной

химиотерапии, имели место у 14,3% пациентов и не потребовали прерывания курса химиотерапии или задержки с хирургическим лечением.

Соискателем были изучены факторы прогноза исхода рака легкого с использованием регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса и выделены наиболее значимые из них. На основании полученных данных разработана прогностическая модель, позволяющая выделить группы с благоприятным и неблагоприятным прогнозом. Разработанная модель включает такие прогностические факторы, как наличие/отсутствие полной регрессии опухоли или метастазов в лимфоузлах средостения и значение лейкоцитарного индекса интоксикации. При благоприятном прогнозе общая 5-летняя выживаемость составила $62,6 \pm 10,1\%$, в то время как при неблагоприятной прогнозе все пациенты умерли в течение 26 месяцев ($p = 0,0001$). В связи с тем, что радикальное хирургическое вмешательство у пациентов с высоким риском не ведет к улучшению показателей выживаемости, соискатель обоснованно предлагает в этих случаях рассмотреть альтернативные методы лечения (без выполнения операции).

Основные положения диссертации опубликованы в 9 печатных работах (3 статьи в медицинских журналах, включенных в перечень научных изданий ВАК Республики Беларусь, 5 тезисов докладов, 1 инструкция по применению). Общий объем публикаций – 2,15 авторских листа, что соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Результаты исследования представлены и обсуждены на международных и республиканских съездах и конференциях, внедрены в практику.

Все вышеизложенное позволяет сделать вывод о высокой научной и практической значимости диссертационного исследования и о весомом вкладе соискателя в полученные результаты.

Конкретные научные результаты, их новизна и практическая значимость, за которые соискателю может быть присуждена искомая ученая степень кандидата медицинских наук

Ученая степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология может быть присуждена Демидчику Е.Ю. за новые, научно обоснованные результаты, имеющие большую практическую значимость, а именно:

1. Разработка нового метода комплексного лечения пациентов немелкоклеточным раком легкого III стадии с поражением медиастинальных лимфоузлов (N2), включающий 2 курса неоадьювантной химиотерапии препаратами цисплатин 100 мг/м^2 в 1-ый день и винорелбин 30 мг/м^2 в 1-й и 8-й дни, радикальную операцию (R0) и 2 курса адьювантной химиотерапии (в прежнем режиме). Данный метод позволяет получить 5-летнюю общую выживаемость $56,0 \pm 10,6\%$, что клинически и статистически значимо выше выживаемости

пациентов, которым проведено радикальное хирургическое вмешательство в сочетании с адъювантной ПХТ - $25,6 \pm 4,6\%$ ($p = 0,017$).

2. Доказательство безопасности предлагаемого метода лечения: только в 14,3% случаев проведение неоадъювантной химиотерапии сопровождалось развитием осложнений III степени, которые не требовали прерывания курса химиотерапии.

3. Доказательство эффективности неоадъювантной химиотерапии (цисплатин + винорелбин) при немелкоклеточном раке легкого III стадии с поражением медиастинальных лимфоузлов (N2). Объективный эффект от проведенной неоадъювантной химиотерапии имел место в 92,9% случаев (стабилизация или частичная регрессия составили 38,1% и 54,8%, соответственно). Полная регрессия в исследовании не отмечена, однако развивалась отдельно в первичной опухоли или медиастинальных лимфоузлах в 4,8% и 19,0% случаях, соответственно. Частота прогрессирования опухолевого процесса составила 7,1%.

4. Разработка прогностической модели для пациентов, страдающих немелкоклеточным раком легкого III стадии с поражением медиастинальных лимфоузлов средостения (N2) на основании выявленных значимых факторов (степень регрессии первичной опухоли и/или метастазов в лимфоузлах средостения, лейкоцитарный индекс интоксикации).

5. Внедрение нового разработанного метода лечения в практическое здравоохранение.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

Научная квалификация Демидчика Е.Ю. соответствует требованиям, предъявляемым к соискателям ученой степени кандидата наук по специальности 14.01.12 – онкология:

выполненная работа по объему, новизне и практической значимости полученных результатов соответствует требованиям, предъявляемых к кандидатским диссертациям;

диссертация является завершенной самостоятельно выполненной квалификационной научной работой, имеющей внутреннее единство и свидетельствующей о личном вкладе автора в науку, с применением адекватных поставленным задачам современных методов исследования и математической статистики;

основные положения диссертационной работы имеют достаточный уровень апробации, опубликованы в открытой печати и представлены на отечественных и международных конференциях;

доклад диссертанта, его квалифицированные ответы на поставленные вопросы свидетельствуют о научной зрелости, умении формулировать и обосновывать обсуждаемые научные факты и положения.

Качество выполненных научных исследований, уровень теоретической и практической подготовки, личный вклад, способность интерпретировать полученные данные, подтверждают соответствие научной квалификации Демидчика Е.Ю. требованиям к соискателям ученой степени кандидата медицинских наук.

Рекомендации по практическому использованию результатов диссертации

Диссертация Демидчика Е.Ю. имеет не только научное значение, но и большую практическую значимость – на основании результатов собственных исследований разработан и внедрен в клиническую практику новый метод комплексного лечения пациентов немелкоклеточным раком легкого III (N2) стадии с учетом прогностической модели исхода заболевания, позволяющий индивидуализировать лечение и повысить его эффективность.

Метод внедрен в практику в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», в Минском городском клиническом онкологическом центре, а также в учебный процесс на кафедрах онкологии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования» и учреждений образования «Белорусский государственный медицинский университет» (имеются акты внедрения).

На разработанную прогностическую модель для пациентов с раком легкого Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждена инструкция по применению «Метод прогнозирования исхода заболевания при немелкоклеточном раке легкого III (N2) стадии» (регистрационный № 185-1220 от 31.03.2021 г.).

Разработанный метод комплексного лечения пациентов немелкоклеточным раком легкого III (N2) стадии может быть рекомендован для использования в других онкологических учреждениях республики.

Заключение

Диссертационная работа Демидчика Евгения Юрьевича «Периоперационная химиотерапия в комплексном лечении немелкоклеточного рака легкого III(N2) стадии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология, по актуальности проблемы, объему проведенных исследований, новизне и практической значимости полученных результатов представляет законченную, самостоятельно выполненную квалификационную работу. Она содержит новые, научно обоснованные

результаты, использование которых обеспечивает решение важной задачи современной онкологии – повышение эффективности лечения пациентов немелкоклеточным раком легкого III стадии с поражением медиастинальных лимфоузлов (N2).

Диссертационная работа по своей актуальности, научной и практической значимости соответствует установленным требованиям ВАК Республики Беларусь, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук.

Отзыв обсужден и принят на заседании научного собрания профессорско-преподавательского состава кафедр БелМАПО: онкологии, детской онкологии, гематологии и иммунологии (протокол №13 от 28.10.2022), на котором присутствовало 14 человек, в том числе имеющих ученую степень 10, из них:

- доктора медицинских наук: Н.И. Крутилина (14.01.13), М.Ю. Ревтович (14.01.12), Н.Н. Ахмед (14.01.12), Л.Б. Пархоменко (14.01.13), В.Т. Малькевич (14.01.12), Н.И. Климкович (14.01.12);

- кандидаты медицинских наук: А.Г. Жуковец (14.01.12), Т.В. Костецкая (14.01.12), С.Е. Шелкович (14.01.12), Н.Б. Ермаков (14.01.12).

Проведено открытое голосование по принятию отзыва.

В голосовании принимали участие члены научного собрания, имеющие ученую степень.

Результаты голосования:

«за» – 10 человека,

«против» – нет,

«воздержались» – нет.

Председатель научного собрания,
профессор кафедры онкологии
БелМАПО, д.м.н., доцент

М.Ю.Ревтович

Эксперт по диссертации,
заведующий кафедрой онкологии
БелМАПО, к.м.н., доцент

А.Г.Жуковец

Секретарь научного собрания
профессор кафедры онкологии
БелМАПО, д.м.н., доцент

Л.Б.Пархоменко

