

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научно-исследовательской работе
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет),
Доктор медицинских наук, профессор
Т.А. Демура
20 25 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет) о научно-практической значимости диссертации Жуликова Ярослава Андреевича на тему «Лекарственная терапия и роль повторных хирургических вмешательств в лечении местнораспространенного и метастатического адренокортикального рака», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Актуальность темы диссертации

Адренокортикальный рак (АКР) — редкая злокачественная опухоль, развивающаяся из коры надпочечников, характеризующаяся, как правило, агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом. По данным мировых исследований, заболеваемость АКР составляет около 2 случаев на 1 миллион населения в год, однако в России отсутствует специализированная отчетность по данной патологии, что затрудняет эпидемиологический анализ. Местнораспространенный и метастатический адренокортикальный рак в дебюте заболевания наблюдается примерно у половины пациентов. Хирургическое лечение является стандартом лечения операбельных стадий АКР, однако даже после радикальной операции частота рецидивов составляет 20% при первой стадии, 50-60% при III. Таким образом, разработка новых терапевтических стратегий лечения метастатического АКР представляет собой актуальную задачу.

Диссертационное исследование Жуликова Ярослава Андреевича посвящено анализу эффективности различных режимов терапии местнораспространенного и метастатического АКР, а также изучению факторов, влияющих на эффективность лечения, разработку новых терапевтических стратегий.

Связь с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Представленные в диссертации результаты соответствуют задачам, направленным на разработку и внедрение новых методов лечения онкологических заболеваний.

Научная новизна исследования, практическая значимость полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В рамках диссертационной работы проанализирован опыт лечения метастатического АКР за 28 лет в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. В рамках проспективной части работы проанализирована эффективность и безопасность нового режима дозирования митотана в комбинации с платиносодержащей химиотерапией, впервые изучена эффективность темозоломида +/- митотана во второй и последующих линиях терапии на проспективной когорте. Также в рамках диссертационной работы проанализирована когорта из 94 пациентов, получивших платиносодержащую химиотерапию +/- митотан, что является достаточно крупной работой учитывая редкость данного заболевания. Результаты исследования имеют важное значение для оптимизации стандартов терапии АКР и внедрены в практическую практику НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Научная значимость:

1. Проведен анализ одной из крупнейших когорт пациентов с местнораспространенным и метастатическим АКР в РФ (N=94).
2. Разработан и апробирован новый режим дозирования митотана и схемы химиотерапии, обладающие доказанной эффективностью.
3. Впервые проведено исследование ре-индукции платиносодержащей химиотерапии, результаты которого легли в основу национальных рекомендаций.

Практическая значимость:

1. Разработанные схемы лечения уже внедрены в клиническую практику НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.
2. Данные исследования включены в проект национальных клинических рекомендаций, что свидетельствует о высокой актуальности результатов.
3. Работа может служить основой для дальнейших исследований персонализированной терапии АКР, направленных на повышение эффективности лечения и улучшение выживаемости пациентов.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне с использованием современных методов диагностики, терапии и статистической обработки данных. Достоверность результатов обеспечивается репрезентативностью выборки, применением актуальных протоколов лечения и современных методов анализа. Научные положения, выводы и рекомендации диссертации подтверждены практическими результатами и публикациями в рецензируемых изданиях.

Оценка структуры и содержания работы

Диссертация написана в классическом стиле на 112 страницах машинописного текста, включает следующие разделы: введение, три главы, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. В работе представлены 28 рисунков и 23 таблицы.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту, а также степень достоверности и апробация результатов.

В первой главе «Обзор литературы» проведен детальный анализ современных данных по эпидемиологии, диагностике и лечению АКР. Обзор литературы подчеркивает актуальность поставленным в данной диссертационной работе задач.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» описаны критерии включения и исключения пациентов, а также применяемые методы статистической обработки.

Третья глава «Результаты исследования» содержит данные об эффективности различных режимов терапии, безопасности лечения, влиянии факторов прогноза на показатели выживаемости. Третья глава разделена на шесть подглав в соответствии со сформулированными задачами.

Первая подглава посвящена ретроспективному анализу эффективности платиносодержащей химиотерапии +/- митотан, который включил 94 пациента, из них 72 получили комбинацию с митотаном, 22 – платиносодержащую химиотерапию без митотана. Проанализирована частота объективного ответа, выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость, проведен регрессионный анализ Кокса, который позволил выделить прогностические маркеры эффективности лечения – ki67, ECOG-статус, наличие метастазы в печени, легких, количество зон метастазирования.

Вторая подглава посвящена анализу эффективности и безопасности нового режима дозирования митотана. Изученный в данной работе режим позволил безопасно достичь терапевтической концентрации у 72% пациентов, что позволяет рекомендовать его использование в реальной клинической практике.

В третьей подглаве проанализирована эффективность удаления первичной или рецидивной опухоли после проведения 6-8 циклов платиносодержащей химиотерапии. Убедительно продемонстрировано преимущество комбинированного подхода к лечению. Недостатком данного анализа является ретроспективный дизайн и достоверные различия в характеристиках пациентов между исследуемыми группами, однако проведение проспективного анализа затруднено редкостью данной патологии.

В четвертой подглаве проведен анализ эффективности ре-индукции платиносодержащей химиотерапии, следует отметить, что это первые данные по ре-индукции препаратов платины. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 6,17 месяцев, а медиана общей выживаемости – 15,63 месяцев.

Пятая подглава посвящена эффективности химиотерапии по схеме GemCar + митотан во второй и последующих линиях терапии, в данный анализ включено 28 пациентов. Особенность данной популяции по сравнению с литературными данными – высокая частота достижения терапевтической концентрации митотана >80%, что может быть следствием использования нового режима его дозирования, описанного выше. Эффективность терапии GemCar + митотан была сравнима с литературными данными, полученными для метрономного режима дозирования капецитабина.

Шестая подглава включает проспективный анализ эффективности темозоломида +/- митотан во второй и последующих линиях терапии, в данный анализ включено 12 пациентов, частота объективного ответа составила 8,3%, а медиана выживаемости без прогрессирования – 2 мес., что значительно ниже, чем в ранее описанных в литературе ретроспективных данных. Анализ эффективности данного режима продолжается.

Глава выводы содержит 8 основных пунктов, которые логично вытекают из описанных результатов, полностью соответствуют сформулированным задачам. Задачи 2 и 5 имеют по 2 вывода, в связи с чем количество выводов больше, чем задач.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Проанализированные данные позволили автору сформулировать следующие практические рекомендации, которые логично вытекают из полученных результатов:

1. При уровне $ki67 \leq 10\%$ и отсутствии необходимости достижения объективного ответа, возможно рассмотреть деэскалацию химиотерапии.
2. Разработанный в ходе диссертационной работы режим дозирования митотана может быть использован в клинической практике.
3. Всех пациентов с контролем болезни ≥ 6 мес. следует рассматривать в качестве кандидатов на удаления первичной или рецидивной опухоли.
4. Проведение ре-индукции платиносодержащей химиотерапии при бесплатиновом интервале ≥ 6 мес. может рассматриваться в качестве стандартной опции второй и последующих линий терапии.
5. Режим химиотерапии по схеме GemCap (гемцитабин 800 мг/м² в 1,8 дни цикла и капецитабин 1000 мг/м² внутрь 2 раза в сутки 1-14 дни цикла, продолжительностью 21-день) в комбинации с митотаном может быть широко использован в клинической практике.

Результаты диссертации уже нашли отражение в клинических рекомендациях онкологического общества RUSSCO и могут быть рекомендованы для повсеместного внедрения в отечественную онкологическую практику.

Личный вклад автора

Автором проведен глубокий анализ ретроспективного материала за последние 28 лет, что позволило систематизировать данные о лечении местнораспространенного и метастатического адренокортикального рака (АКР).

В рамках исследования Жуликов Я.А. самостоятельно сформулировал цели и задачи работы, определил ключевые направления анализа и подходы к решению поставленных вопросов. Для этого были разработаны соответствующие регистры, что обеспечило структурированное и точное исследование клинических данных.

Проведен тщательный и скрупулезный анализ данных, включающий оценку факторов прогноза, эффективности различных терапевтических подходов и их влияния на

выживаемость пациентов. Результаты исследования легли в основу национальных клинических рекомендаций и уже нашли применение в практической онкологии.

Общая характеристика диссертации

Диссертация Жуликова Ярослава Андреевича представляет собой высококвалифицированную научную работу, выполненную на высоком теоретическом и практическом уровне. Автор продемонстрировал не только глубокое понимание исследуемой темы, но и умение грамотно применять современные методы научного анализа для решения поставленных задач.

В работе тщательно проработаны ключевые аспекты исследования, что отражается в логической последовательности изложения, аргументированности выводов и научной новизне представленных результатов. Особое внимание следует обратить на детальный анализ исследуемого материала.

Замечания по диссертации

Принципиальных замечаний к работе не имею. Стиль изложения, структура работы и обоснованность выводов соответствуют высоким требованиям, предъявляемым к научным исследованиям.

Заключение

Диссертационная работа Жуликова Ярослава Андреевича на тему «Лекарственная терапия и роль повторных хирургических вмешательств в лечении местнораспространенного и метастатического адренокортикального рака» является завершённой научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научная задача – улучшение результатов лечения пациентов с местнораспространенным и метастатическим адренокортикальным раком, путем персонализации системного лечения и разработки новых схем лекарственной терапии, имеющая важное значение для онкологии, а ее автор, Жуликов Ярослав Андреевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

По своей актуальности, уровню и объему проведенных исследований, научной новизне полученных результатов и их практической значимости, способу решения поставленных задач диссертационная работа Жуликова Я.А. полностью соответствует всем требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в

редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 20 марта 2021 года №426, от 11 сентября 2021 г. №1539, от 26 октября 2023 г. №1786, от 25 января 2024 г. №62).

Отзыв на диссертацию Жуликова Ярослава Андреевича «Лекарственная терапия и роль повторных хирургических вмешательств в лечении местнораспространенного и метастатического аденокарциномы» обсужден и одобрен на совместном заседании кафедры и клиники факультетской хирургии № 1 Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) протокол заседания от 28 января 2025 г. № 9.

Заведующий кафедрой факультетской хирургии №1 Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
Доктор медицинских наук (14.00.27 – Хирургия)

Ветшев Федор Петрович

« 04 » 04 2025 г.

Профессор кафедры факультетской хирургии №1 Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
Доктор медицинских наук (14.00.27 – Хирургия, 14.00.14 – Онкология)

Даю согласие на обработку моих персональных данных

Харнас Сергей Саулович

« 04 » 04 2025 г.

Ученый секретарь
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский университет)
д.м.н., профессор

Воскресенская Ольга Николаевна

Контактная информация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)
Адрес: 119991, г. Москва, Трубецкая, д.8, стр. 2. Телефон: +7(495) 609-14-00. E-mail: rectorat@staff.sechenov.ru, Web-сайт <https://www.sechenov.ru>.