

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Тер-Ованесова Михаила Дмитриевича на диссертационную работу
Покатаева Ильи Анатольевича «Консервативное лечение пациентов с
местнораспространенным и метастатическим раком поджелудочной
железы», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских
наук по специальности
14.01.12 – Онкология**

Актуальность темы диссертации

Тема, которую затронул в своей работе диссертант, является актуальной. Абсолютное число новых случаев рака поджелудочной железы в России в 2017 году составило 9120 случаев среди мужского населения и 9654 случая среди женского населения. Смертность от рака поджелудочной железы остается одной из самых высоких в структуре солидных новообразований.

Диссертация написана в традиционном стиле, изложена на 268 страницах, состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, списка литературы и списка сокращений.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций,

сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна

Первая глава посвящена неoadьювантной терапии рака поджелудочной железы. Обзор литературы указывает на наметившийся тренд к смещению парадигмы лечения пациентов в сторону более широкого применения предоперационного этапа лечения. В работе много внимания уделено анализу эффективности двух режимов индукционной химиотерапии – режимам FOLFIRINOX и гемцитабин + nab-паклитаксел. Проведение двух режимов

химиотерапии продемонстрировало одинаковые непосредственные и отдаленные результаты. Эти пациенты были исходно погранично резектабельными и нерезектабельными. В итоге 29 пациентов из 105 включенных в анализ были прооперированы после данной химиотерапии, что составляет 28%.

Интересными выглядят результаты исследования лучевой терапии в индукционном лечении пациентов с нерезектабельным процессом. Исследования в этой области крайне малочисленные и не позволяют объективно оценить целесообразность ее использования. В проведенном исследовании, несмотря на малочисленность групп, автору удалось показать, что лучевая терапия способна совершить конверсию в резектабельное состояние у небольшой доли пациентов – менее 10%. Это не привело к какому-либо увеличению времени без прогрессирования или продолжительности жизни. Учитывая трудности при хирургическом вмешательстве после лучевой терапии, такие скромные результаты должны быть интерпретированы против рутинного использования лучевой терапии перед операцией на поджелудочной железе.

В разделе, посвященном нематастатическому раку поджелудочной железы, автор сфокусировал внимание на попытке предсказать риск и сроки появления отдаленных метастазов при раке поджелудочной железы. Среди клинических признаков только степень злокачественности опухоли повышала относительный риск отдаленного метастазирования. Автор отмечает, что ее значение ограничено, поскольку в большинстве случаев истинная степень злокачественности может быть установлена только после хирургического вмешательства на опухоли. Изученные другие биомаркеры, такие как опухолевые клетки в костном мозге, а также экспрессия белка SMAD4, не смогли предсказать клиническое течение исходно нематастатического рака поджелудочной железы.

Раздел, посвященный роли ИГХ-экспрессии SMAD4 при резецированном раке поджелудочной железы, содержит важную информацию, согласно которой только 10% пациентов после операции имели изолированные локорегионарные

рецидивы заболевания. У большинства пациентов прогрессирование заключалось в появлении отдаленных метастазов. Также автор выявил, что в подавляющем большинстве случаев на момент установки диагноза у пациентов без макрометастазов уже имеются микрометастазы в костном мозге. Этот второстепенный вывод в работе указывает на важность использования у наших пациентов комбинированного подхода к лечению, который должен включать максимально интенсивное системное лечение.

Частично ретроспективный набор клинического материала привел к несбалансированности групп сравнения. Однако автор вышел из данной ситуации за счет многофакторных анализов, которые уравнили влияние других факторов на результаты лечения.

Во второй, третьей и четвертой главах рассматривается химиотерапия метастатического рака поджелудочной железы. На основании полученных данных можно сделать вывод, что все пациенты нуждаются в определении мутаций в генах *BRCA* на момент начала лечения. Наличие этих мутаций требует назначения химиотерапии с включением платины, например, режима FOLFIRINOX или других режимов на основе цисплатина и оксалиплатина. Отсутствие мутаций требует назначения лечения в соответствии с тем, какой режим пациенты могут перенести. Наиболее эффективные режимы – это FOLFIRINOX и гемцитабин + паклитаксел, стабилизированный альбумином. Эти режимы являются равноэффективными. При невозможности проведения одной из данных двух комбинаций следует использовать гемцитабин в монотерапии. Добавление к гемцитабину других препаратов, исключая пав-паклитаксел, оказалось неэффективным. Полученные данные полностью согласуются с данными литературы, в частности данными представленными на ASCO 2018 и 2020, и поддерживают те алгоритмы назначения химиотерапии, которые присутствуют в существующих клинических рекомендациях. В работе с высокой степенью доказательности

продемонстрировано, что таргетные препараты не эффективны при раке поджелудочной железы в современных комбинациях.

В диссертационной работе достаточно подробно освещена химиотерапия второй линии. Автору удалось доказать целесообразность ее проведения у сохраннных пациентов вне зависимости от того, был ли эффект от ранее проведенной химиотерапии. Автор акцентирует внимание на том, что следует стараться использовать комбинированную химиотерапию, выбор препаратов в которой должен быть основан на препаратах и схемах, ранее не использовавшихся в лечении пациентов.

Глава 5 представлена разделом обсуждения результатов полученных данных. В этом разделе автор сопоставляет полученные результаты с имеющимися в литературе данными.

В заключении автор суммирует полученные в исследовании результаты. В нем также акцентируется внимание на том, насколько новые алгоритмы лечения изменили прогноз пациентов как с метастатическим, так и с местнораспространенным раком поджелудочной железы. В конце работы приведены выводы, полностью отвечающие на сформулированные задачи исследования. В целом работа выглядит сбалансированной и содержит важную клиническую информацию.

Заключение

Диссертация Покатаева И.А. на тему «Консервативное лечение пациентов с местнораспространенным и метастатическим раком поджелудочной железы», является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой. В диссертации разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое крупное достижение в развитии онкологии. Диссертация соответствует всем требованиям «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 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым в диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

Даю свое согласие на сбор, обработку, хранение и передачу персональных данных в диссертационный совет Д 001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Заместитель главного врача по онкологии и хирургии
ГБУЗ города Москвы

«Городская клиническая больница №40
Департамента здравоохранения города Москвы»
Доктор медицинских наук (14.01.12 – онкология),
Профессор

Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич



02.06.2020

Подпись д.м.н., профессора М.Д. Тер-Ованесова «удостоверяю»

Начальник отдела кадров
ГКБ №40 ДЗ г. Москвы

[Signature] - С.А. Елизарова

129301 Москва, ул. Касаткина, 7.
Телефон +7 (495) 683-80-84,
email: gkb40@zdrav.mos.ru