

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Афанасьевой
Зинаиды Александровны на диссертационную работу
Жуликова Ярослава Андреевича «Лекарственная терапия и роль повторных
хирургических вмешательств в лечении местнораспространенного и
метастатического аденокортикального рака», представленную на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Актуальность темы исследования

Актуальность темы диссертационной работы Жуликова Ярослава Андреевича
связана как с ростом заболеваемости аденокортикальным раком, так и
малоизученными вопросами лечебной тактики, в том числе и лекарственной
терапии.

Аденокортикальный рак – редкая и агрессивная опухоль,
характеризующаяся неблагоприятным прогнозом. Местнораспространенные и
метастатические формы заболевания на момент постановки диагноза выявляются
у половины больных, и требуют комплексного подхода к лечению, включая
хирургическое лечение и системную лекарственную терапию. Терапия митотаном
является основой лекарственного лечения аденокортикального рака.
Эффективность митотана, как известно, зависит от уровня его в крови, однако
лишь у 50-60 % пациентов удается достичь терапевтической концентрации
препарата. Единого протокола по назначению митотана нет, что определяет
необходимость стандартизации протоколов его назначения. Наиболее
эффективным режимом первой линии терапии на сегодня является
платиносодержащая полихимиотерапия - EDP (этопозид, доксорубицин,
цисплатин) в сочетании с митотаном, которая обеспечивает достижение
объективного ответа у 23 %, у 20 % пациентов наблюдается длительный контроль
болезни - до 12 месяцев и более. Стандартов второй и последующей линии
терапии нет. Наиболее изученным является режим терапии GemCap+митотан,
который позволяет добиться частоты объективного ответа у 4-7 % пациентов и
контроля болезни более 4 месяцев у 25 % пациентов.

Различные ингибиторы тирозинкиназ, пептид-рецепторная радионуклидная терапия, иммунотерапия, терапия конъюгатами антитело–цитостатик изучались в лечении метастатического адено-кортикального рака, однако не продемонстрировали успешных результатов. Таким образом, в отсутствии эффективных опций второй и последующих линий терапии является актуальным изучение ре-индукции химиотерапии по схеме EDP у пациентов с длительным контролем заболевания, а также разработка новых альтернативных режимов системной лекарственной терапии, чему, собственно, и посвящена представленная работа Я.А. Жуликова, нацеленная на улучшение выживаемости и качества жизни пациентов с данным грозным заболеванием.

Целью настоящего научного исследования стало улучшение результатов лечения пациентов с местнораспространенным и метастатическим адено-кортикальным раком.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна исследования Жуликова Я.А. несомненна, т.к. содержит оригинальные данные, основанные на ретроспективном и проспективном анализе наиболее крупной для РФ когорты пациентов с местнораспространенным и метастатическим адено-кортикальным раком (94 пациента).

Так, автором разработан новый режим дозирования митотана и оценены частота и время до достижения терапевтической концентрации препарата. Предложенный режим увеличивает частоту достижения терапевтической концентрации препарата с 59 % до 72,3 %. Впервые была изучена и доказана эффективность ре-индукции платиносодержащей химиотерапии. Были проанализированы результаты применения альтернативных схем второй и последующих линий терапии, таких как гемцитабин и капецитабин, темозоломид, эффективность которых составила 4 % для объективного ответа и 24 % для контроля болезни.

Продemonстрирована эффективность удаления первичной или рецидивной опухоли после завершения платиносодержащей химиотерапии у пациентов с достигнутым контролем болезни.

Полученные результаты ретроспективной работы по изучению

эффективности ре-индукции платиносодержащей химиотерапии, а также изученный дозовый режим терапии GemCar + митотан включены в рекомендации по лечению аденокортикального рака, т.е. имеют еще и большое практическое значение.

Достоверность полученных результатов, обоснованность выводов и практических рекомендаций

Достоверная значимость полученных результатов, обоснованность положений, выносимых на защиту, выводов и рекомендаций не вызывают сомнения, т.к. основываются на достаточном количестве пациентов с местнораспространенным и метастатическим аденокортикальным раком (94 пациента), применении четких методологических подходов к решению поставленных задач, современных методов исследования, в том числе современных методов статистической обработки (IBM SPSS Statistics Professional 20.0.). Результаты исследования закреплены соответствующими таблицами и рисунками, размещенными в тексте диссертации. Личный вклад автора в выполнении представленной работы не вызывает сомнений.

Научно-практическая значимость и внедрение результатов исследования

Разработанный режим дозирования митотана демонстрирует повышение частоты достижения терапевтической концентрации препарата, что позволяет более эффективно контролировать заболевание. Внедрение ре-индукции платиносодержащей химиотерапии при бесплатиновом интервале 6 и более месяцев открывает новые возможности в лекарственной терапии пациентов с платиночувствительным аденокортикальным раком.

Результаты исследования по эффективности схем второй и последующих линий терапии, таких как гемцитабин + капецитабин и темозоломид, предоставляют практическую основу для выбора лечебной тактики у пациентов с прогрессирующим аденокортикальным раком.

Применение нового подхода к хирургическому лечению аденокортикального рака, а именно - выполнение операций и реопераций у пациентов с

длительным контролем заболевания, способствует значительному улучшению показателей выживаемости.

Результаты, полученные в ходе исследования, позволили автору сформулировать практические рекомендации по лечению пациентов с местнораспространенным и метастатическим аденокортикальным раком. Результаты внедрены в практическую деятельность ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, а также вошли в Рекомендации RUSSCO и в проект Рекомендаций Ассоциации онкологов России по лечению аденокортикального рака, что подчеркивает их ценность для онкологической практики в масштабах страны.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа изложена в традиционном виде на 112 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы. Библиографический указатель включает 80 источников, из которых 2 отечественных и 78 зарубежных. Диссертация содержит 28 рисунков и 23 таблицы.

Во Введении определены актуальность темы диссертационного исследования, степень ее разработанности, цель, задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, основные положения, выносимые на защиту, данные о степени достоверности полученных результатов, сведения об апробации результатов исследования, о личном вкладе автора, о соответствии диссертации паспорту научной специальности, о публикациях и об объеме и структуре диссертации. Для достижения четко сформулированной цели диссертантом было поставлено 6 задач, решение которых отражено в ходе работы.

В первой главе, содержащей обзор литературы, автор достаточно полно осветил современное состояние рассматриваемых аспектов лекарственной терапии аденокортикального рака. Используются литературные публикации, в основном, последнего пятилетия. Автором подробно описаны особенности

титрования дозы митотана, его фармакокинетики и фармакодинамики, межлекарственных взаимодействий, а также практические проблемы, с которыми сталкиваются онкологи при назначении этого препарата. В данной главе представлены современные схемы химиотерапии аденокортикального рака, применяемые в клинике, и перспективы лекарственной терапии. Важно отметить, что обзор литературы изложен последовательно, доступным языком. Прекрасно написанное резюме в конце главы под заголовком **«1.9 Выводы по главе 1»** обосновывает необходимость и актуальность поиска новых опций лечения метастатического и местнораспространенного рака коры надпочечников.

Во второй главе из одной страницы представлено описание методов статистического анализа данных и программного обеспечения, используемого при анализе данных. На мой взгляд, здесь уместно было бы представить общую характеристику всей когорты больных аденокортикальным раком, принявшим участие в данном исследовании (по полу, возрасту, стадии, гистологической форме). В конце главы автор пишет, что более подробная информация по пациентам для удобства восприятия приведена для каждой анализируемой группы в разделе Результаты.

Глава III «Результаты исследования» включает в себя 6 подглав, которые идут в логической последовательности решения обозначенных задач исследования, что улучшает восприятие полученных данных. В каждой из подглав автор дает подробную характеристику пациентов, участвующих в исследовании, результаты эффективности и безопасности проводимой терапии, многофакторный анализ признаков, определяющих эффективность лекарственной терапии.

В первой подглаве 3.1 «Эффективность платиносодержащей химиотерапии +/- митотан в лечении местнораспространенного и метастатического аденокортикального рака» проанализированы результаты лечения 94 пациентов. Частота объективного ответа составила 22,3 %, медианы ВБП и ОВ – 8,1 мес. и 19,87 мес., проведен подгрупповой анализ факторов, влияющих на показатели выживаемости.

Во второй подглаве 3.2 «Новый режим дозирования митотана» приведен проспективный анализ эффективности платиносодержащей химиотерапии в комбинации с новым режимом дозирования митотана, который позволил увеличить частоту достижения терапевтической концентрации с 59 % - исторический контроль до 72,3 %, таким образом, исследование стало позитивным, первичная конечная точка достигнута, продолжается набор пациентов.

Следующая подглава 3.3 «Влияние удаления первичной или рецидивной опухоли после завершения платиносодержащей химиотерапии на эффективность лечения» посвящена изучению влияния удаления первичной или рецидивной опухоли на показатели выживаемости. Для этой цели были отобраны 50 пациентов с контролем болезни на фоне платиносодержащей химиотерапии +/- митотан 6 и более месяцев, из них у 13 пациентов было выполнено хирургическое лечение после завершения химиотерапии, у 37 пациентов после завершения химиотерапии был продолжен прием митотана или назначено динамическое наблюдение. Автор продемонстрировал убедительное улучшение выживаемости без прогрессирования и тенденцию к улучшению общей выживаемости в группе хирургического лечения.

В четвертой подглаве 3.4 «Эффективность ре-индукции платиносодержащей химиотерапии +/-митотан» приведен ретроспективный анализ эффективности ре-индукции платиносодержащей химиотерапии, включивший 17 пациентов. Частота объективных ответов составила 23,5 %, медиана ВБП и ОВ – 6,17 и 15,6 месяцев.

В пятой подглаве 3.5 «Эффективность химиотерапии по схеме GemCar в комбинации с митотаном во второй и последующих линиях терапии» приведен ретроспективный анализ эффективности химиотерапии по схеме GemCar в комбинации с митотаном у пациентов, рефрактерных к платиносодержащей химиотерапии (бесплатиновый интервал менее 6 месяцев), включивший 25 пациентов. Частота достижения терапевтической концентрации митотана в этой когорте пациентов составила 84 %, что определяет уникальность полученных данных. Частота объективного ответа составила 4 %, контроль болезни 6 и более

месяцев наблюдался у 24 % пациентов, медианы ВБП и ОВ составили 3,2 и 12,17 месяцев.

В шестой подглаве 3.6 «Темозоломид +/- митотан во второй и последующих линиях терапии» приведен 1-й этап проспективного клинического исследования II фазы с двухстадийным дизайном Саймона, посвященный изучению эффективности темозоломида +/- митотан во второй и последующих линиях терапии. Диссертант детально описал критерии включения и невключения в исследование. В анализ включено 12 пациентов, частота объективного ответа составила 8,3 %, а контроль болезни 6 и более месяцев был достигнут у 16,7 %. Медиана ВБП и ОВ составили 2 и 4,9 месяца. В соответствии со сформированной статистической гипотезой набор пациентов в это исследование продолжен.

В «**Заключении**» автор лаконично представляет ключевые моменты каждого из разделов диссертации и подводит итоги своему научному исследованию. Заключение построено логично в соответствии с поставленными задачами и результатами исследования и содержит обсуждение полученных данных с данными предыдущих работ по лечению адренокортикального рака.

Выводы и практические рекомендации четко сформулированы, обоснованы и логично вытекают из результатов собственных исследований автора и полностью отражают суть поставленных задач.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации. Результаты диссертационного исследования отражены в 2 научных трудах, опубликованных в журналах, которые внесены в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации основных результатов исследований, и доложены на научных конференциях.

Полученные автором результаты исследования внедрены в практическую деятельность ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, а также вошли в Рекомендации RUSSCO и в проект Рекомендаций Ассоциации онкологов России по лечению рака коры надпочечников.

Замечания к работе:

1. Много задач, поставленных автором в исследовании, и много выводов: 6 задач и 8 выводов. Думаю, что без ущерба для работы можно было бы объединить некоторые задачи и выводы.

2. Для пациентов, получивших ре-индукцию платиносодержащей химиотерапии, не подобрана группа контроля, что вероятно обусловлено редкостью данной патологии.

Работа в целом написана хорошим литературным языком и читается с большим интересом. На вопросы, которые возникли при чтении диссертации, Ярослав Андреевич дал исчерпывающие ответы, поэтому вопросов к диссертанту нет.

Принципиальных замечаний по работе, которые бы снизили ее ценность как научного исследования, нет. Имеющиеся стилистические погрешности, грамматические ошибки и опiski в тексте не снижают научно-практической ценности диссертации.

Заключение

Диссертационное исследование Жуликова Ярослава Андреевича «Лекарственная терапия и роль повторных хирургических вмешательств в лечении местнораспространенного и метастатического аденокортикального рака», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком научном и методическом уровне, в которой на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение актуальной научной задачи - улучшение результатов лечения пациентов с местнораспространенным и метастатическим аденокортикальным раком, имеющей важное значение для клинической онкологии.

Диссертация полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (в

