

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

заведующей отделением химиотерапии МНИОИ им П.А. Герцена - филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, доктора медицинских наук Болотиной Ларисы Владимировны на диссертационную работу Покатаева Ильи Анатольевича «Консервативное лечение пациентов с местно-распространенным и метастатическим раком поджелудочной железы», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология

Актуальность исследования

Лечение местно-распространенного и метастатического рака поджелудочной железы является большой проблемой онкологии. Несмотря на многочисленные усилия, выживаемость пациентов остается неудовлетворительной вне зависимости от стадии опухолевого процесса. Однако в последние годы накопился значительный объем данных, которые модифицировали стратегию лечения данной категории пациентов. Поэтому работа по систематизации этих данных, проверке эффективности современных режимов терапии на собственном клиническом материале является весьма актуальной и своевременной.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна

Диссертация изложена на 268 страницах. Состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, обзора литературы и списка сокращений, иллюстрирована 72 таблицами и 48 рисунками. В списке литературы представлены 177 источников литературы, из которых 7 работы отечественных авторов.

Во введении автором обоснована актуальность проблемы, сформулированы цель и 9 задачи исследования. Из представленного материала видно, что работа объединила сведения почти о тысячи пациентов раком поджелудочной железы.

Каждая из глав диссертации содержит обзор литературы, имеющий отношение к рассматриваемым в данной главе задачам. В диссертации последовательно представлены результаты неoadьювантной химиотерапии; химиотерапии

метастатического рака, которая разделена на два раздела – первую и вторую линии терапии. Завершающий раздел посвящен анализу дефицита системы гомологичной рекомбинации ДНК. Каждая глава содержит методы научного исследования и его результаты. Обсуждение результатов объединено в одну объемную 5 главу. Данный формат диссертации представляется удобным для восприятия с учетом разнообразия рассматриваемых тем.

Первая глава посвящена индукционной терапии рака поджелудочной железы. Обзор литературы раскрывает суть основных исследований, которые определили современную тактику лечения этой группы пациентов. В разделе собственных результатов автор проводит сравнение наиболее эффективных режимов неоадьювантной химиотерапии: FOLFIRINOX и комбинации гемцитабина с паклитакселом+[альбумином], при погранично резектабельном и нерезектабельном раке поджелудочной железы. Малое число пациентов в группе с гемцитабином и паклитакселом+[альбумином] не позволяет сделать однозначных выводов, учитывая выявленный разнонаправленный дисбаланс в характеристике групп. Однако надо учитывать, что отсутствие статистически значимых различий между группами не удивительно, учитывая имеющиеся данные других ретроспективных анализов при метастатическом раке, подтверждающих их равную эффективность. Крайне важно, что в работе проанализирована токсичность двух режимов лечения, которая зачастую в реальной практике определяет выбор режима химиотерапии у данной группы пациентов.

Изучена роль лучевой терапии как средства конверсии нерезектабельного процесса в резектабельный. Автором отмечено, что проведение лучевой терапии после окончания химиотерапии по схеме FOLFIRINOX позволило добиться конверсии лишь в 8,6% случаев. Добавление лучевой терапии не увеличивало время без прогрессирования или продолжительность жизни. Очень важно, что в подавляющем большинстве случаев пациентам проводилась современная стереотаксическая лучевая терапия. Полученные данные указывают, что применение

лучевой терапии в рамках индукционной терапии при погранично резектабельном или нерезектабельном процессе не должно осуществляться вне рамок клинических исследований по причине недоказанности клинической эффективности такого трехмодального подхода.

В этой же главе анализируются клинические и лабораторные предикторы метастазирования рака поджелудочной железы. Цель данного раздела – определить, какие опухоли не склонны к быстрому отдаленному метастазированию и, следовательно, могут успешно контролироваться за счет использования локальных методов лечения, например, лучевой терапии. Автор приводит анализы роли двух биомаркеров, SMAD4 и диссеминированных опухолевых клеток костного мозга, потенциально способных предсказать риск отдаленного метастазирования при исходно неметастатическом раке поджелудочной железы. В проведенном исследовании оказалось, что оба биомаркера не способны отразить характер прогрессирования рака поджелудочной железы. При этом получены интересные данные. В частности, анализ диссеминированных опухолевых клеток указывает, что почти все пациенты имеют эти клетки в костном мозге. Эти данные предполагают, что рак поджелудочной железы, даже не имеющий отдаленных метастазов, следует лечить исходно с использованием системной терапии, имея в виду крайне высокую вероятность наличия микрометастазов.

Анализ группы больных, перенесших радикальную операцию на первичном очаге, в которой оценивалась прогностическая роль экспрессии SMAD4, показал, что только у 10% в последующем были отмечены изолированные локальные рецидивы. В остальных случаях прогрессирование было обусловлено появлением отдаленных метастазов или одновременно развитием рецидива и метастазов. Вопреки некоторым опубликованным данным, в работе не была подтверждена способность SMAD4 предсказать характер течения и прогноз заболевания после выполненного хирургического лечения.

В следующем разделе рассмотрены результаты применения различных режимов химиотерапии первой линии при метастатическом раке поджелудочной железы. Вновь продемонстрирована равная эффективность комбинированных режимов FOLFIRINOX и гемцитабина с пab-паклитакселом. Результаты лечения соответствует показателям, опубликованным другими авторами. При сравнении общей выживаемости автор выявил тенденцию к статистически значимым различиям между использованными режимами, однако они оказались связаны с разной долей пациентов, получавших химиотерапию второй линии. Анализ нежелательных явлений зафиксировал различный спектр, характерный для каждого из режимов, и не позволил сделать вывод о преимуществе какого-либо из них.

Автором было показано, что применение в 1 линии комбинации гемцитабина с цисплатином, фторпиримидинами и таргетными препаратами не имели преимуществ в сравнении самостоятельным применением гемцитабина. Это представляется важным для клинической практики, поскольку в России эти режимы, например, GEMOX, комбинацию с эрлотинибом активно применяют при данной нозологии.

Глава 3 посвящена анализу эффективности химиотерапии второй линии. Она применяется относительно редко, главным образом, по причине тяжелого состояния пациентов на момент прогрессирования после химиотерапии первой линии. Автор убедительно доказывает, что химиотерапия второй линии увеличивает продолжительность жизни пациентов. При этом комбинированная химиотерапия более эффективна, чем монотерапия даже с поправкой на другие прогностические факторы. Это дает автору право в обсуждении полученных результатов сформировать рациональный алгоритм химиотерапии второй линии на основании ряда факторов, включая вариант ранее проведенного лечения, его эффективность и общее состояние пациентов.

В 4 главе работы приведены данные молекулярно-генетического тестирования большой группы пациентов в отношении носительства мутаций в генах *BRCA*. Сделаны важные выводы о нецелесообразности использования

существующих тест-систем для выявления частых мутаций, поскольку их спектр при раке поджелудочной железы отличается от рака молочной железы и рака яичников. Этим пациентам в настоящее время рекомендовано выполнение секвенирования. Впервые установлена частота выявления мутаций *BRCA* в российской популяции пациентов раком поджелудочной железы, которая составила 5,5%. Также у 5,3% пациентов были выявлены другие мутации в генах системы гомологичной рекомбинации ДНК. Однако оказалось, что только мутации *PALB2* и *BRCA* ассоциированы с повышенной эффективностью платиносодержащей химиотерапии. Другие мутации не продемонстрировали прогностической значимости и влияния на эффективность химиотерапии.

Глава 5 – обсуждение полученных результатов. Автор сопоставляет полученные собственные данные с другими опубликованными данными, формулирует практические выводы.

В конце работы представлено короткое заключение, в котором автор на примере собственных данных указывает, что изменение алгоритмов лечения рака поджелудочной железы привело к существенному увеличению отдаленных результатов лечения. В конце работы представлены 10 выводов, которые соответствуют задачам, поставленным в начале работы. Выводы обоснованы и убедительны. Замечаний к работе нет.

В качестве пожелания: представляется полезным добавить отдельным разделом практические рекомендации, учитывая клиническую значимость работы для повседневной практики.

Заключение

Диссертационная работа Покатаева Ильи Анатольевича «Консервативное лечение пациентов с местнораспространенным и метастатическим раком поджелудочной железы», является самостоятельным и законченным научно-квалификационным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований и разработок, углубленного анализа полученных результатов

осуществлено решение научной проблемы по улучшению результатов консервативного лечения больных раком поджелудочной железы, имеющей важное значение для онкологии. Диссертация соответствует 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.

Заведующая отделением химиотерапии

МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала

ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России,

Доктор медицинских наук (14.01.12 –онкология)

Болотина Лариса Владимировна

Л.В. Болотина

Ученый секретарь МНИОИ им П.А. Герцена

филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Минздрава России

Жарова Елена Петровна

125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д.3

8-495-945-80-20; E-mail: mnioi@mail.ru

Официальный сайт: <http://www.mnioi.ru>