

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора РАН Носова Д.А. на диссертационную работу Покатаева И.А. «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**

Рак поджелудочной железы – одна из самых сложных проблем онкологии. Результаты лечения при использовании самых современных методов остаются неудовлетворительными вне зависимости от стадии, на которой выявлено заболевание. Большинство проведенных исследований оказались негативными и не смогли улучшить прогноз данной группы больных.

Остаются открытыми вопросы о тактике лечения больных с погранично резектабельными и нерезектабельными карциномами. Рандомизированные исследования сравнения различных режимов химиотерапии отсутствуют. Значение индукционной терапии для повышения вероятности выполнения R0-резекций и увеличения продолжительности жизни также не определено.

Алгоритмы лечения метастатического рака поджелудочной железы также содержат нерешенные вопросы. Вопрос, какой из режимов комбинированной химиотерапии является оптимальным, остается открытым из-за отсутствия клинических исследований по их прямому сравнению. Стандартов второй линии химиотерапии рака поджелудочной железы не существует. Нет ясности даже в том, следует ли отдать предпочтение комбинированным режимам или монокимиотерапии.

Ответы на поставленные выше вопросы позволят оптимизировать консервативное лечение больных раком поджелудочной железы. Это улучшит прогноз пациентов в целом и, возможно, уменьшит число больных, которым

напрасно проводятся некоторые неэффективные методы противоопухолевого лечения.

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

Автор работы ставит целью увеличить продолжительность жизни больных раком поджелудочной железы за счет совершенствования алгоритма консервативного лечения. Для достижения поставленной цели автор работы сформулировал 9 задач. Все задачи действительно актуальны для повседневной клинической практики.

Проведенные автором исследования основаны на базе данных больных раком поджелудочной железы из отделения клинической фармакологии и химиотерапии, которая содержит данные о 970 пациентах, получивших лечение с 2001 по 2019 гг.

В соответствии с задачами исследования отбирались пациенты без отдаленных метастазов для анализа эффективности индукционной терапии, а также пациенты с отдаленными метастазами для анализа эффективности химиотерапии первой и второй линий. Исследование эффективности индукционной лучевой терапии было проспективным исследованием, которое получило одобрение экспертным советом и этическим комитетом.

Исследование мутаций генов гомологичной рекомбинации включило проспективно и ретроспективно собранные данные и биоматериал 581 больных раком поджелудочной железы.

В целом, большой объем клинического материала, использование современных методов оценки эффективности лечения, а также современных методов статистического анализа данных позволяют считать результаты исследований обоснованными.

Полученные в работе данные указывают, что современные режимы химиотерапии могут повысить резектабельность исходно нерезектабельных карцином поджелудочной железы. Резектабельность опухолевого процесса может

быть достигнута у значительной доли больных. Токсичность современных режимов химиотерапии FOLFIRINOX и гемцитабина с абраксаном является приемлемой и управляемой. Проведенные автором исследования различных режимов индукционной химиотерапии и лучевой терапии позволили создать алгоритм лечения больных с погранично резектабельными и нерезектабельными карциномами поджелудочной железы.

На большом клиническом материале изучены различные режимы химиотерапии метастатического рака. Проведенный сравнительный анализ эффективности и токсичности режимов химиотерапии позволил выделить наилучшие комбинированные режимы химиотерапии, а именно FOLFIRINOX и гемцитабин с абраксаном. У ослабленных больных, которые не могут перенести интенсивные режимы химиотерапии, автор обосновывает использование монотерапии гемцитабином. Результаты работы автора соответствуют опубликованным данным об отсутствии пользы от добавления платины к гемцитабину, за исключением, BRCA-ассоциированного рака, отсутствии пользы от добавлении капецитабина и таргетной терапии к гемцитабину.

Изучена эффективность терапии второй линии, которая до сих пор не стандартизована. Врачи неохотно берутся за лечение больных с прогрессированием после первой линии по причине быстрого ухудшения состояния больных и низкой эффективности лечения. Но проведенные автором исследования позволили доказать пользу проведения химиотерапии второй линии при раке поджелудочной железы и подчеркнуть важность использования комбинированных режимов, если это возможно.

Впервые в России проведено крупное исследование дефицита гомологичной рекомбинации ДНК при раке поджелудочной железы. Детально проанализирован материал, объем которого позволяет заключить, что это одно из крупнейших в мире исследований, посвященных данной проблеме при раке поджелудочной железы. Это исследование впервые предоставило объективные данные по частоте и структуре мутаций в генах гомологичной рекомбинации в популяции пациентов Российской Федерации. Полученные данные позволили сделать практические

выводы о клинической пользе определения мутаций в генах *BRCA* и *PALB2* у всех больных раком поджелудочной железы.

Анализ 581 больных раком поджелудочной железы на носительство мутаций в генах гомологичной рекомбинации позволил впервые установить, что частота мутаций этих генов составляет 10,8%. Из них мутации в генах *BRCA1*, *BRCA2* и *PALB2* выявлены в 5,5% случаев. Выявлено, что именно мутации данных трех генов определяют повышенную чувствительность опухолевых клеток к производным платины. Полученные данные указывают на необходимость внедрения теста на данные мутации у всех пациентов раком поджелудочной железы. Наличие мутации в одном из этих генов указывает на приоритетное назначение пациентам платиносодержащих режимов химиотерапии. Изученные в работе тесты на наиболее частые мутации в генах гомологичной рекомбинации не позволяют выявлять подавляющее большинство больных с мутациями. Эти тесты должны быть адаптированы перед использованием в клинической практике при раке поджелудочной железы.

Мутации в других генах гомологичной рекомбинации не обладают предикторной и прогностической значимостью. Их рутинное определение не целесообразно.

Полученные в результате исследований выводы, их всего 10, абсолютно обоснованы. Эти выводы несут важную информацию, которую полезно учесть в практической медицине при лечении данной группы больных.

### **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций**

Научная ценность исследования не вызывает сомнений, поскольку в рамках настоящей диссертационной работы впервые в нашей стране на достаточном клиническом материале проведено исследование, посвященное проблеме консервативного лечения рака поджелудочной железы.

Достоверность исследования подтверждается грамотной выборкой пациентов, которая включала 970 больных разными стадиями для анализа

эффективности индукционной терапии, а также химиотерапии первой и второй линий.

Исследование эффективности индукционной лучевой терапии было проспективным исследованием, Получено одобрение локального этического комитета на проведение данного исследования. Оно зарегистрировано на портале [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).

Исследование SMAD4 при резецированном раке поджелудочной железы проведено совместно с отделением опухолей печени и поджелудочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России с использованием архивного опухолевого материала и базы данных отделения. После отбора исследование включило данные по 91 больному.

Исследование диссеминированных опухолевых клеток проводилось проспективно с участием лаборатории гематологии и гемопоэза и включило 16 пациентов.

Большой объем клинического материала, использование современных методов оценки эффективности лечения, а также использование современных методов статистического анализа данных позволяют считать полученные результаты достоверными и обоснованными.

Рекомендации, предложенные автором, логично вытекают из выводов диссертационной работы, являются законченными и четкими по своей сути, в тоже время открывают новые перспективы исследования в этом направлении.

По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, в том числе 16 в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. Основные положения научной работы представлены на научных конференциях в России и за рубежом.

Таким образом, результаты настоящего исследования можно рассматривать как научно-обоснованное решение проблемы в определении алгоритма лечения больных раком поджелудочной железы.

## **Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению диссертации**

Диссертация написана в традиционном стиле, изложена на 268 страницах компьютерного текста и состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 72 таблицами и 48 рисунками. Список литературы включает 7 отечественных и 170 зарубежных источников.

Работа написана хорошим литературным языком, демонстрирует владение автором данными в области клинической онкологии. Современный уровень используемых методов исследования и статистической обработки полученных результатов позволили автору сформулировать научно обоснованные выводы и практическими рекомендациями, полностью соответствующие поставленной цели и задачам.

Замечаний по оформлению диссертации и автореферата нет.

### **Рекомендации по использованию результатов диссертации**

Разработанный современный алгоритм предоперационной и индукционной химиотерапии может применяться у пациентов при погранично резектабельном и нерезектабельном раке поджелудочной железы. Автором показано, что режимы FOLFIRINOX и гемцитабин+nab-паклитаксел являются наиболее эффективными при метастатическом раке поджелудочной железы. При отсутствии прямого сравнения двух режимов полученные в настоящей работе данные указывают на их равную эффективность.

Полученные в диссертации результаты могут применяться в процессе последипломного образования врачей-онкологов. Разработанные алгоритмы лечения больных могут использоваться в практическом здравоохранении – в лечебных учреждениях онкологического профиля.

### **Заключение**

Диссертационная работа Покатаева Ильи Анатольевича «Консервативное лечение пациентов с местнораспространенным и метастатическим раком

поджелудочной железы» является законченным научно-квалификационным исследованием, в котором решена научная проблема, имеющая важное значение для практического здравоохранения в области онкологии. Работа соответствует всем требованиям пункта 9 «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 к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

**Оппонент:**

Заведующий онкологическим отделением  
противоопухолевой лекарственной терапии (с дневным стационаром)  
ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» Управления делами Президента РФ  
Доктор медицинских наук (14.01.12 – онкология),

Профессор



Носов Дмитрий Александрович

*28.05.2020*

Подпись доктора медицинских наук Носова Д.А. «заверяю»

Заместитель главного врача

ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой»

Управления Делами Президента

Российской Федерации



Е.В. Цыганков

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральная Клиническая Больница с Поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации

121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 15;

тел.: +7 (495) 530-01-11;

сайт: <http://www.cchp.ru/>