

Отзыв официального оппонента

кандидата медицинских наук Шафигуллиной З.Р. на диссертационную работу Жуликова Ярослава Андреевича «Лекарственная терапия и роль повторных хирургических вмешательств в лечении местнораспространенного и метастатического адренокортикального рака», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Актуальность темы исследования

Адренокортикальный рак (АКР) относится к орфанным опухолям, заболеваемость составляет 1–2 случаев на миллион населения в год. Это значительно затрудняет накопление данных, необходимых для разработки стандартов лечения. Большая часть рекомендаций по лекарственной терапии основывается на ретроспективных исследованиях и метаанализах. В связи с этим важной задачей является накопление проспективных данных и анализ крупных ретроспективных когорт.

Несмотря на достижения в онкологии, прогноз для пациентов с АКР остаётся неблагоприятным. У большинства пациентов на момент постановки диагноза уже выявляются местнораспространённые или метастатические формы заболевания, требующие системной терапии. Наиболее эффективной первой линией лечения является комбинация платиносодержащей химиотерапии и митотана, которая позволяет достичь объективного ответа у 20–30% пациентов, с медианой выживаемости без прогрессирования (ВБП) 5–8 месяцев. Однако эффективные опции второй и последующих линий терапии отсутствуют. В ретроспективных исследованиях были продемонстрированы перспективные результаты применения темозоломида, но проспективные данные по его эффективности пока не представлены. Это подчёркивает необходимость разработки новых методов лечения, что и стало основной целью данной диссертационной работы.

Также интерес представляет исследование роли удаления первичной или рецидивной опухоли у пациентов с длительным контролем заболевания, однако эффективность данного подхода изучена недостаточно, что также нашло отражение в данной работе.

Научная новизна

В данной диссертационной работе проанализирована крупная ретроспективная когорта включившая 94 пациента с метастатическим и местнораспространенным АКР, кроме того автором собран и проанализирован проспективный материал, включивший 12 пациентов получивших в качестве второй и последующих линий терапии темозоломид +/- митотан и 47 пациентов, получивших платиносодержащую химиотерапию в комбинации с митотаном. Автором разработан и апробирован новый режим дозирования митотана, который позволяет достичь терапевтической концентрации митотана у 72,3% пациентов.

Продемонстрирована польза от удаления первичной или рецидивной опухоли после завершения платиносодержащей химиотерапии у пациентов с достигнутым контролем болезни на фоне платиносодержащей химиотерапии.

Особое внимание уделено изучению эффективности ре-индукции платиносодержащей химиотерапии у пациентов с длительным бесплатиновым интервалом (≥ 6 месяцев). Выявлено, что данный подход позволяет достичь частоты контроля болезни в 53,2% случаев, с медианой выживаемости без прогрессирования 6,17 месяцев, что представляется достаточно перспективной опцией по сравнению с альтернативными стандартными режимами второй и последующих линий лечения.

Проанализирована эффективность химиотерапии по схеме GemCar + митотан во второй и последующих линиях терапии. Автором описана уникальная когорта пациентов, 84% пациентов достигли терапевтической концентрации митотана в предыдущих линиях лечения, что позволило оценить эффективности химиотерапевтической составляющей GemCar при резистентности к препаратам платины и митотану. Частота объективного ответа составила 4%, однако у 24% удалось достичь контроля болезни ≥ 6 мес.

Впервые в рамках проспективного исследования изучена эффективность темозоломида +/- митотан в качестве второй и последующих линий терапии, получены скромные результаты: частота объективных ответов 8,3%, а медиана ВБП – 2 мес., однако исследование продолжено опираясь на сформированную статистическую гипотезу.

Результаты диссертации по изучению платиносодержащей химиотерапии с новым режимом дозирования митотана, а также ре-индукция платиносодержащей химиотерапии внедрены в реальную клиническую практику.

Структура и содержание диссертации

Диссертация включает введение, три главы (литературный обзор, материалы и методы, результаты), заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Объём работы – 112 страниц машинописного текста, список литературы содержит 80 источников (79 зарубежных и 2 отечественных). Работа проиллюстрирована 28 рисунками и 23 таблицами.

Автором обоснована актуальность исследования, сформулирована цель и поставлены 6 задач. Исследование разделено на ретроспективную и проспективную части. В каждой подглаве приводится детальное описание характеристик пациентов, процедур и режимов терапии.

Ретроспективный анализ охватывает данные о применении платиносодержащей химиотерапии ± митотан за период 1995–2023 годов (94 пациента). Анализ включал частоту объективных ответов, контроль болезни ≥ 6 месяцев, безопасность, ВБП и общую выживаемость (ОВ). Частота объективного ответа составила 22,34%, контроль болезни – 53,2%, медиана ВБП – 8,1 месяца. У пациентов с контролем болезни ≥ 6 месяцев продемонстрировано преимущество комбинированного подхода, увеличившего медиану ВБП с 11 до 34 месяцев.

В проспективной части изучена эффективность нового режима дозирования митотана в первой линии терапии АКР и темозоломида ± митотан во второй и последующих линиях. Новый режим позволил достичь терапевтической концентрации митотана у 72% пациентов при удовлетворительном профиле безопасности. Темозоломид ± митотан позволил достичь объективного ответа у 8,3% и контроля болезни ≥ 6 месяцев у 16,7% пациентов.

Обоснованность и достоверность полученных результатов, обоснованность выводов и практических рекомендаций

Диссертация построена на основе глубокого анализа клинических данных с использованием адекватных статистических методов обработки информации. Исследования, проведенные в рамках данной диссертационной работы, своевременны и актуальны. Для проспективной части работы сформулированы статистические гипотезы, заявленные первичные и вторичные конечные точки исследований полностью адекватны современному пониманию проблемы. Все выводы логично вытекают из представленных данных, подкреплённых результатами других исследований.

Научно-практическая значимость и внедрение результатов исследования

Полученные в исследовании результаты внедрены в клиническую практику. Новый режим дозирования митотана позволяет стандартизировать подход к лечению пациентов с АКР. Данные по эффективности удаления первичной или рецидивной опухоли у пациентов с достигнутым контролем болезни на фоне платиносодержащей терапии +/- митотан, в том числе R2-операций, подтверждают необходимость обсуждения всех пациентов на мультидисциплинарном консилиуме. Ре-индукция платиносодержащей химиотерапии в комбинации с митотаном у пациентов с бесплатиновым интервалом ≥ 6 мес. является возможной и эффективной опцией лечения этих пациентов. Практическая значимость также подтверждается включением данных работы в рекомендации Ассоциации онкологов России и RUSSCO.

Замечания к работе:

1. Анализ эффективности хирургического лечения и режимов химиотерапии выполнен на ограниченной выборке, что, вероятно, связано с редкостью данного заболевания.
2. Имеется несколько опечаток (на странице 9 указано, что в проспективную часть нужно включить 44 пациента, на странице 59 и в анализе данных – 47 пациентов; на странице 60 в таблице пропущена строка с начальной дозой митотана – 2 г в сутки).

Однако, указанные замечания не носят принципиальный характер и не влияют на общую научную ценность и значимость работы.

Заключение

Диссертационное исследование Жуликова Ярослава Андреевича «Лекарственная терапия и роль повторных хирургических вмешательств в лечении местнораспространенного и метастатического адренокортикального рака» является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком научном и методическом уровне с использованием современных методов исследования, в которой проанализирован крупный ретроспективный и проспективный опыт лечения пациентов с местнораспространенным и метастатическим адренокортикальным раком, что позволило автору дать рекомендации по персонализации лечения этих пациентов. Автором осуществлено решение следующей

Диссертационная работа Жуликова Я.А. полностью соответствует 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), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ему ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Кандидат медицинских наук (14.00.03 Эндокринология), заведующий эндокринологическим отделением клиники им. Э.Э. Эйхвальда федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

«30» января 2025 г.

Подпись кандидата медицинских наук Шафигуллиной З.Р. заверяю
ФГБОУ ВО «СЗГМУ имени И.И. Мечникова» Минздрава России
Доктор медицинских наук

Трофимов Евгений Александрович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 191015, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41, Тел. +7 (812) 303-50-00, почта: rectorat@szgmu.ru, <https://www.szgmu.ru/>