

УТВЕРЖДАЮ

Директор ГБУЗ МКНЦ

имени А.С. Логинова ДЗМ

член-корр. РАН, д.м.н., профессор,

И.Е. Хатьков



« 13 » _____ 2020 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ) о научно-практической значимости диссертационной работы 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 исследования

В структуре онкологических заболеваний населения России в 2017 году рак поджелудочной железы составил 3,0%. Ежегодно выявляется свыше 18000 новых случаев заболевания в России, при этом заболеваемость и смертность от рака поджелудочной железы продолжают тенденцию к росту.

К сожалению, рак поджелудочной железы в большинстве случаев диагностируется на III-IV стадии, а результаты имеющихся вариантов лечения остаются неудовлетворительными. Летальность остается крайне высокой: 2/3 пациентов погибают в течение 1 года после установки диагноза. Эти данные указывают на необходимость поиска путей улучшения результатов лечения. Одним из этих путей является оптимизация консервативного этапа лечения, в первую очередь лекарственного лечения, что и определяет актуальность данной работы.

Связь с планами соответствующих отраслей науки

Диссертационная работа Покатаева И.А. выполнена в соответствии с планами научно-исследовательских работ НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, посвящена одной из актуальных проблем клинической онкологии. Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Новизна исследования полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в 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.

Целью работы было увеличение продолжительности жизни больных раком поджелудочной железы за счет совершенствования алгоритма консервативного лечения. Автор сформулировал 9 задач для достижения данной цели. Анализ данных российских и зарубежных источников литературы указывает, что поставленные задачи действительно широко обсуждаются в мире и в России, единого подхода к их решению до сих пор не предложено, что подчеркивает своевременность данной работы.

Работа основана на большом клиническом материале. В основе работы лежит база данных больных раком поджелудочной железы онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, которая содержит данные о 970 больных, получивших лечение с 2001 по 2019 гг. В связи с относительной редкостью нозологии большая часть исследования основана на ретроспективной оценке результатов лечения, но это не только не умаляет ценность полученных данных, а, наоборот, позволяет оценить результаты всех изученных к настоящему времени вариантов консервативного лечения рака поджелудочной железы.

Исследование эффективности индукционной лучевой терапии было проспективным исследованием, протокол которого рассматривался и был утвержден на ученом совете НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, и на проведение которого было получено одобрение локального этического комитета.

Значительная часть работы несет характер трансляционных исследований. В частности, изучена роль ряда лабораторных и молекулярно-биологических признаков, рассматриваемых в качестве предикторов быстрого отдаленного метастазирования рака поджелудочной железы, диагностированного на I-III стадии.

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

Автор провел тщательный анализ научной литературы, изучил степень разработанности проблемы, на основании чего были сформулированы цель и задачи исследования. Разработал концепцию и дизайны исследований для решения поставленных задач. Исходя из имеющейся доказательной базы, соискатель самостоятельно выбрал наиболее валидные конечные точки исследования, разработал статистическую гипотезу и определил подходящие методы оценки эффективности терапии.

Полученные в работе данные указывают, что современные режимы химиотерапии могут повысить резектабельность исходно нерезектабельных карцином поджелудочной железы. Токсичность интенсивных режимов химиотерапии является приемлемой и управляемой.

Крайне важно, что невысокий (ниже 6%) риск локорегионарного прогрессирования на фоне индукционной химиотерапии позволяет рассчитывать на безопасность переноса химиотерапии для больных исходно резектабельным раком поджелудочной железы из адьювантной в неoadьювантный этап. В литературе имеются первые данные о перспективности данного направления. Настоящее исследование показало, что риски возможного прогрессирования во время проведения неoadьювантной химиотерапии, являются допустимыми.

С другой стороны, автор одним из первых представил сравнительный анализ эффективности современной стереотаксической лучевой терапии в индукционном лечении группы больных с нерезектабельными карциномами. Критерием отбора было отсутствие перспектив радикальной операции при рентгенологической оценке. Автор показал, что SBRT (**s**tereotactic **b**ody **r**adiation **t**herapy) обладает крайне умеренной эффективностью, увеличивая шанс на резекцию лишь на 8,6% и не влияет на отдаленные результаты лечения.

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. 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. Наличие мутации в одном из этих генов указывает на приоритетное назначение пациентам платиносодержащих режимов химиотерапии. Полученные данные позволили сделать практические выводы о клинической пользе определения мутаций в генах *BRCA* и *PALB2* у всех больных раком поджелудочной железы. Изученные в работе тесты на наиболее частые мутации в генах гомологичной рекомбинации не позволяют выявлять подавляющее большинство больных с мутациями. Такие тесты должны быть адаптированы перед использованием в клинической практике при раке поджелудочной железы. До внедрения адаптированных тестов, мутации могут быть выявлены при секвенировании биоматериала.

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

Предпринятая попытка выделения факторов селекции пациентов на основании возраста, отягощенного семейного анамнеза или наличия нескольких злокачественных опухолей, не позволила выделить подгруппу, для которой тестирование на мутации не целесообразно.

Значимость для науки и производства полученных автором диссертации результатов

Проведенные в работе исследования позволяют сформулировать и использовать в рутинной клинической практике алгоритм лечения больных с погранично резектабельными и нерезектабельными карциномами поджелудочной железы, в котором ведущее значение отводится современным режимам химиотерапии – FOLFIRINOX и гемцитабин + nab-паклитаксел. Лучевая терапия остается в рамках клинических исследований.

Изученные клинические и лабораторные факторы не позволяют предсказать характер прогрессирования больных с нематастатическим раком поджелудочной железы. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на селекцию тех пациентов, опухоли которых прогрессируют по местно-деструктивному пути без отдаленных метастазов. Подавляющее большинство больных при отсутствии макрометастазов имеют диссеминированные опухолевые клетки в костном мозге, что означает высокий метастатический потенциал карцином поджелудочной железы. Таким образом, системная терапия приобретает ведущее значение в лечении данной группы пациентов.

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 также оптимальный режим у ослабленных пациентов, которые не могут перенести интенсивные режимы химиотерапии. Данный анализ показал, что только два комбинированных режима, FOLFIRINOX и гемцитабин + nab-паклитаксел, обладают преимуществом перед монотерапией гемцитабином в отношении времени без прогрессирования и

продолжительности жизни. Другие комбинированные режимы, например, комбинации с оксалиплатином, а также таргетными препаратами, не улучшают отдаленные результаты лечения по сравнению с монотерапией гемцитабином. Это важные выводы, учитывая широкое использование комбинаций гемцитабина с оксалиплатином в клинической практике в нашей стране.

Изучена эффективность терапии второй линии, которая ранее не была стандартизована. Проведенные исследования позволили доказать пользу проведения химиотерапии второй линии при раке поджелудочной железы и подчеркнуть важность использования комбинированных режимов. Проведенный многофакторный регрессионный анализ, направленный на нивелирование других прогностических факторов на отдаленные результаты лечения, доказал, что химиотерапия второй линии улучшает результаты лечения, поэтому должна шире использоваться в рутинной клинической практике.

Проведенное исследование позволяет рекомендовать к практическому применению современный алгоритм предоперационной и индукционной химиотерапии при погранично резектабельном и нерезектабельном раке поджелудочной железы. 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. С учетом профиля токсичности оба режима следует рекомендовать при удовлетворительном состоянии пациента. При этом другие комбинированные режимы химиотерапии на основе гемцитабина продемонстрировали существенно меньшую эффективность. Поскольку эффективность других гемцитабин-содержащих комбинаций была не выше, чем монокимиотерапия гемцитабином, эти режимы не должны применяться в клинической практике. При состоянии пациента средней тяжести следует использовать монокимиотерапию гемцитабином.

Другими практическими выводами работы является ограниченная эффективность индукционной лучевой терапии, даже в современном исполнении в виде SBRT. Причиной отсутствия влияния облучения на отдаленные результаты

лечения, как показано в работе, является высокий риск отдаленного метастазирования опухоли. При этом многочисленные клинические, инструментальные, лабораторные и молекулярно-биологические биомаркеры, не позволяют прогнозировать сроки реализации отдаленных метастазов.

Поскольку доля больных в России, получающих химиотерапию второй линии крайне мала, полученные в работе данные о ее реальной эффективности, указывают на целесообразность более широкого внедрения химиотерапии второй линии. В литературе данные по эффективности комбинированных режимов по сравнению с монокимиотерапией противоречивы, однако в данной работе даже с поправкой на другие прогностические факторы доказана более высокая эффективность комбинированной химиотерапии по сравнению не только с симптоматическим лечением, но и монокимиотерапией.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные в работе результаты могут быть полезны врачам-онкологам в принятии решения о тактике лечения пациентов раком поджелудочной железы. Представленные рекомендации внедрены в практику работы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и ряда других онкологических стационаров, отражены в рекомендациях Ассоциации онкологов России, Российского общества клинических онкологов (RUSSCO).

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, в том числе на ESMO в 2018 и 2019 гг. Результаты работы следует использовать при формировании программы для учебных курсов врачей-онкологов.

Заключение

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

поджелудочной железы» является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, которая вносит значительный вклад в развитие клинической онкологии. По новизне, научной и практической ценности полученных результатов диссертация соответствует требованиям п. 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 искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

Отзыв обсужден и одобрен на совместном заседании отделения химиотерапии, дневного стационара по онкологическому профилю и клинико-диагностического отделения ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, протокол № 1 от «12» мая 2020г.

Заместитель директора по онкологии
ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ,
д.м.н., профессор

Жукова Л.Г.

Подпись д.м.н. Жуковой Л.Г. «ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь

ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ,
к.м.н.



Косачева Т.А.

ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ
Адрес: 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86, стр.6
Телефон: +7 (495)304-74-23, +7 (495) 304-30-39
E-mail: info@mknc.ru электронный адрес: <https://mknc.ru/>