

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Коханенко Николая Юрьевича на диссертационную работу Козлова Алексея Владимировича на тему: «Значение рентгеноэндоваскулярных вмешательств в диагностике и лечении нерезектабельного рака поджелудочной железы», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки).

Актуальность темы исследования

Совершенствование методов диагностики и лечения рака поджелудочной железы (РПЖ) является актуальной проблемой онкологии. Это обусловлено постоянным ростом заболеваемости, поздней диагностикой, низкой выживаемостью пациентов.

Для диагностики РПЖ используют современные методы лучевой визуализации, снижающие необходимость в прямой ангиографии. Однако известно, что именно ангиография является «золотым стандартом» в определении сосудистых изменений и в определенных ситуациях может быть полезна как метод уточняющей диагностики. Таким образом, актуальным представляется определение ее современной роли при РПЖ.

Наиболее эффективным методом лечения РПЖ остается хирургическая резекция с проведением последующей адъювантной химиотерапии. Однако у большинства больных выполнить радикальную операцию невозможно: у 50% пациентов имеются отдаленные метастазы, а у 25% - неудалимая опухоль с вовлечением чревного ствола и/или верхней брыжеечной артерии.

Известно, что продолжительность жизни больных нерезектабельным и метастатическим РПЖ без специфической терапии составляет 3-6 мес. Стандартом лечения является монокимиотерапия гемцитабином, но при этом частота ответа составляет лишь 15-25%. Попытки комбинации гемцитабина с другими цитостатиками или таргетными препаратами не показали

значительного улучшения результатов: медиана выживаемости больных составила менее 6 мес., а 1-летняя выживаемость менее 18%. Применение новых схем химиотерапии (FOLFIRINOX, гемцитабин в сочетании с наб-паклитакселом) позволило незначительно увеличить выживаемость при одновременном ухудшении качества жизни пациентов из-за высоко числа токсических проявлений.

Использование внутриартериального введения химиотерапевтических препаратов потенциально может повысить эффективность лечения РПЖ. Однако клиническое значение таких методов, как химиоинфузия и химиоэмболизация, не определено. Не опубликованы данные сравнительного анализа применения различных методов интервенционной радиологии и их комбинаций. Не оценены отдаленные результаты, не изучены вопросы эффективности локорегионарного использования различных химиопрепаратов.

Одним из серьезных осложнений РПЖ является механическая желтуха, которая является первым симптомом поражения головки поджелудочной железы у 70-80% пациентов. Для её купирования применяют различные методы желчеотведения: хирургические (наложение билиодигестивных анастомозов) и минимально-инвазивные. Чрескожные чреспеченочные вмешательства на желчных протоках сопровождаются значительно меньшим числом ранних осложнений и летальности, однако при их использовании чаще возникает рецидив желтухи, особенно при холецистостомии, по сравнению с хирургическими операциями (гепатикоеюностомией): 30,0% против 7,1%.

Изучение сроков восстановления после купирования желтухи, а также вопрос безопасности и эффективности проведения последующей эндоваскулярной терапии у таких больных является крайне актуальным.

Применение лучевой терапии нередко ограничено тяжелым состоянием пациентов и возникающими побочными эффектами. Комбинированная химиолучевая терапия имеет те же недостатки, что и изолированное

использование этих методов, однако продолжительность жизни пациентов все же выше и составляет 6,5-12,9 мес. Внутриартериальное введение химиопрепаратов создает высокую концентрацию цитостатика в опухоли, обеспечивая при этом низкую системную токсичность. Поэтому применение комбинированной химиолучевой терапии в виде артериальной химиоинфузии и конформного облучения представляется логичным и перспективным. В литературе встречаются лишь единичные работы сочетания регионарной химиотерапии (РХТ) с облучением.

Таким образом, несомненна актуальность диссертационного исследования Козлова А.В., представляемого на соискание ученой степени доктора медицинских наук Оно имеющее большое теоретическое и практическое значение при комплексном лечении больных нерезектабельным и метастатическим РПЖ.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность полученных результатов подтверждается большим объемом клинического материала (507 пациентов, 979 ангиографических исследований), длительным динамическим наблюдением больных в ходе проводимого лечения, применением современных методов диагностики и лечения, адекватной статистической обработкой.

Сформлиение диссертации соответствует принятым требованиям и не вызывает нареканий. Структура и содержание работы полностью отражают цель исследования и поставленные задачи. Результаты имеют высокую степень достоверности, т.к. сравнение осуществлено в однородных группах с числом наблюдений, достаточным для проведения полноценного статистического анализа.

Диссертационное исследование, безусловно, обладает высокой научной новизной, поскольку публикаций, посвященных химиоэмболизации, комбинации регионарной терапии с конформным облучением, в мировой медицинской литературе отсутствуют, а в большинстве тех, что имеются в отечественной литературе, А.В. Козлов является одним из соавторов. Кроме того, автор достиг высокой степени внедрения: метод химиоэмболизации поджелудочной железы включен в перечень видов высокотехнологичной помощи МЗ РФ.

Диссертант установил место ангиографии в современном алгоритме лучевой диагностики: комбинация прямой ангиографии с компьютерно-томографической ангиографией позволяет наиболее точно оценить сосудистую инвазию и необходима для определения хирургической тактики при погранично резектабельном раке поджелудочной железы.

А.В.Козлов детально разработал методологические аспекты техники внутриартериальных процедур при различной локализации и распространенности опухоли. Крайне важным является доказательство высокой эффективности комбинации регионарной терапии с конформной лучевой терапией, позволяющей достигнуть улучшения качества жизни и показателей выживаемости у большинства больных.

Научная и практическая значимость диссертационного исследования Козлова А.В. очевидна. Его работа расширяет возможности диагностики и лечения нерезектабельного РПЖ, что является заметным вкладом в лучевую диагностику, лучевую терапию, хирургическую онкологию.

Сведения о внедрении и предложения о дальнейшем использовании полученных результатов

Метод лечения «Химиоэмболизация головки поджелудочной железы» с 2013 г. впервые включен в перечень видов высокотехнологичной медицинской помощи МЗ РФ.

Практические рекомендации по лечению нерезектабельного РПЖ используются при обучении клинических ординаторов и аспирантов в ФГБУ «РНЦРХТ им. академика А.М. Гранова» МЗ РФ. Результаты проведенного исследования внедрены в клиническую практику отделения интервенционной радиологии и оперативной хирургии ФГБУ «РНЦРХТ им. академика А.М. Гранова» МЗ РФ, в работу отделений Санкт-Петербургской клинической больницы Российской академии наук: рентгеноэндоваскулярной хирургии, онкологии и паллиативной помощи.

Полученные результаты и практические рекомендации диссертационной работы могут быть включены в учебные программы кафедр лучевой диагностики и онкологии, курсов повышения квалификации и профессиональной подготовки рентгенологов, хирургов, врачей-радиологов и онкологов в профильных медицинских учреждениях. Данные исследования могут быть использованы в работе диагностических и онкологических отделений медицинских клиник, занимающихся лечением больных РПЖ.

Сведения о полноте публикаций

Результаты работы представлены в докладах на IV Российском съезде интервенционных кардиоангиологов, 2-й НПК с международным участием «Актуальные вопросы интервенционной радиологии: профилактика, диагностика и лечение осложнений», Всероссийской НПК с международным участием «Современное состояние диагностики и лечения опухолей панкреатодуоденальной зоны», 10-й НПК интервенционных онкорadiологов, IX Съезде онкологов России и др.

По теме диссертационного исследования опубликовано 14 статей в центральных рецензируемых ВАК медицинских журналах, две главы в монографии «Интервенционная радиология в онкологии (пути развития и технологии)», одни методические рекомендации, получены два патента на изобретение.

Оценка содержания диссертационной работы

Диссертационная работа Козлова А.В. написана по традиционному плану, изложена на 164 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики больных и методов исследования, собственных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 321 источник, из них 116 отечественных и 205 зарубежных авторов. Текст иллюстрирован 52 таблицами и 15 рисунками (хорошо иллюстрирована). Диссертационная работа оформлена в соответствии с требованиями ВАК РФ.

Первая глава представляет собой критический обзор литературы, отражающий глубокий научный анализ современного состояния изучаемой проблемы, и полностью соответствует теме диссертации и поставленной цели исследования. Глава написана на должном уровне, хорошим литературным языком, легко читается, последовательна и логична по своему изложению, свидетельствует о достаточно высокой эрудиции автора и вполне удовлетворяет читателя своей новизной, не вызывая каких-либо нареканий.

Во второй главе «Материал и методы исследования» дана четкая характеристика включенных в работу 507 больных РГДЖ, получивших лечение в ФГБУ «РНЦРХ им. академика А.М. Гранова» Минздрава России в период с 2000 по 2015 г. В главе приведено подробное описание использованных в работе методов обследования и последующего проведения рентгеноэндоваскулярной диагностики и лечения. Для статистической обработки полученных результатов проведенного исследования применялись современные методы статистического анализа с помощью программного комплекса Statistica 6.0.

Третья и четвертая главы, являющиеся ключевыми в диссертационной работе, посвящены углубленной оценке результатов собственных исследований. Проанализированы данные диагностической ангиографии, сроки восстановления после купирования гипербилирубинемии, произведена оценка непосредственного ответа и отдаленных результатов применения

химиоинфузии, химиоэмболизации и их различных комбинаций, в том числе с лучевой терапией у пациентов с нерезектабельным и метастатическим РПЖ, безопасность и эффективность их использования после купирования механической желтухи. В целом, главы характеризуются четким изложением материала, высокой его информативностью, читаются с интересом и принципиальных замечаний не содержат.

Пятая глава (обсуждение) посвящена осмыслению полученных результатов обследования и лечения больных нерезектабельным РПЖ. Автор на основании своего исследования не только обобщает собственные результаты, сопоставляя их с данными других исследователей, но и излагает свой взгляд на перспективы дальнейшего изучения данной проблемы. Так, на основании проведенных исследований он справедливо указывает на тот факт, что использование новых схем химиотерапии при внутриартериальном введении требует дальнейшей оценки в последующих клинических исследованиях.

Выводы сформулированы четко, отражают сущность диссертационной работы, логично вытекают из ее результатов и соответствуют поставленной цели и задачам. Их несомненная достоверность подтверждается репрезентативностью представленного материала и его корректной статистической обработкой.

Практические рекомендации по повышению эффективности специального лечения нерезектабельного и метастатического РПЖ могут служить руководством в работе онкологических отделений клинических институтов и учреждений практического здравоохранения.

Автореферат построен в соответствии со структурой диссертации и вместе с публикациями полностью отражает ее основное содержание, выводы и практические рекомендации.

Соответствие содержания диссертации специальности работы, указанной на титульном листе

Содержание диссертационной работы Козлова Алексея Владимировича на тему: «Значение рентгеноэндоваскулярных вмешательств в диагностике и лечении нерезектабельного рака поджелудочной железы», полностью соответствует указанной на титульном листе специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

Замечания

Принципиальных замечаний по научному содержанию и оформлению работы нет. Имеющиеся недостатки в оформлении, отдельные стилистические неточности не влияют на качество работы и выводы, вытекающие из нее. Имеются дискуссионные вопросы, на которые хотелось бы получить от соискателя ответы:

1. Какие могут быть перспективы РХТ у операбельных больных и в лечении послеоперационных рецидивов?
2. Как часто раковая опухоль поджелудочной железы гиповаскулярна? И чем объясняется тогда эффективность РХТ?
3. Если частичный ответ при химиолучевой терапии в сочетании с химиоэмболизацией (ХЭ) и химиоинфузией одинаков с ХЭ в виде монотерапии (вывод 5), то следует ли проводить такое лечение?

Указанные замечания не имеют принципиального характера и не снижают ценность работы.

В целом, диссертационная работа Козлова А.В. представлена в виде законченного научного труда, выполненного на высоком научно-методическом уровне, написана хорошим литературным языком, читается с интересом, хорошо иллюстрирована, представляет большую практическую значимость для работы диагностических и онкологических отделений и заслуживает положительной оценки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Козлова Алексея Владимировича на тему: «Значение рентгеноэндоваскулярных вмешательств в диагностике и лечении нерезектабельного рака поджелудочной железы», является законченным научно-квалификационным исследованием, в котором на основании выполненных автором исследований решена научная проблема, имеющая существенное значение – повышение эффективности диагностики и лечения больных нерезектабельным раком поджелудочной железы с помощью методов интервенционной радиологии. По совокупности критериев работа полностью соответствует п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК Российской Федерации, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в новой редакции постановления правительства Российской Федерации № 1168 от 01.10.2018 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени.

Официальный оппонент
Заведующий кафедрой факультетской
хирургии им. проф. А.А. Русанова
ФГБОУ ВО «СПбГПМУ»
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

 Н.Ю. Коханенко

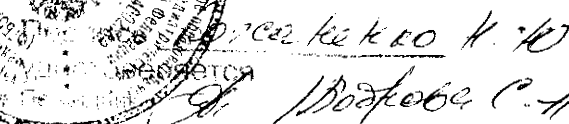
194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Телефон: +7 (812) 2757301

Сайт: <http://www.gpmu.org>

E-mail: kohanenko@list.ru




27.05.2019