

ОТЗЫВ

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

Актуальность темы исследования

Несмотря на значительный прогресс методов лучевой визуализации и онкологии, проблема диагностики и лечения рака поджелудочной железы (РПЖ) не вызывает сомнений из-за высоких показателей заболеваемости и смертности.

Для установления диагноза, оценки сосудистой инвазии и местного распространения опухолевого процесса, выявления отдаленных метастазов применяют как рутинные, так и новые методы лучевой диагностики: позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную ПЭТ-КТ, эндоскопическую панкреатобилиарную ультрасонографию, плоскодетекторную компьютерную томографию. Однако погранично резектабельный рак по-прежнему остается наиболее сложным в диагностике из-за трудностей четкой визуализации инвазии магистральных артерий и вен. Прямая ангиография является «золотым стандартом» в определении сосудистых изменений, обусловленных опухолью, но в современном комплексе диагностических исследований при РПЖ практически не используется.

Операбельными являются лишь 10-20% больных РПЖ, при этом медиана выживаемости в зависимости от стадии заболевания составляет 8-18 месяцев, а 5-летняя выживаемость не превышает 20%. Только полное удаление новообразования и его метастазов (R0-резекции) позволяет надеяться на хороший результат лечения. Однако у 50-55% больных выявляют отдаленные метастазы, а у 20-25% опухоль является нерезектабельной из-за инвазии в магистральные сосуды.

РПЖ является относительно резистентным к системной химиотерапии. Применение гемцитабина улучшает качество жизни больных, но ответ на лечение возникает менее чем у 20% пациентов, при этом медиана выживаемости составляет 6 мес, что лишь на 1-2 мес больше, чем без специфической терапии. Системная химиотерапия другими препаратами у большинства больных малоэффективна и часто сопровождается осложнениями.

В последние годы растет число публикаций о применении регионарной терапии у больных РПЖ. Селективная внутриартериальная химиотерапия вызывает меньшую системную токсичность из-за снижения дозировки химиопрепаратов и увеличения временных промежутков между циклами по сравнению с внутривенным введением, обладает лучшими показателями клинического эффекта и частоты ответа на лечение.

Современными авторами был сделан ряд предложений, направленных на повышение интенсивности внутриартериальной терапии. Новым способом лечения РПЖ является масляная химиоэмболизация, которая позволяет уменьшить суммарную дозу вводимого химиопрепарата в несколько раз по сравнению с рекомендуемыми системными дозами при одновременном усилении противоопухолевого эффекта и носит обратимый характер: длительной окклюзии артерий, питающих поджелудочную железу, не происходит. Это обеспечивает безопасность проведения такого лечения, не вызывая ишемического панкреатита. Перспективным представляется изучение технических аспектов выполнения рентгеноэндоваскулярных процедур при нерезектабельном РПЖ, уточнение показаний и противопоказаний к подобным вмешательствам, изучение отдаленных результатов.

Одним из серьезных осложнений РПЖ является механическая желтуха. Для ее купирования применяют различные методы желчеотведения: минимально-инвазивные и традиционно хирургические. Однако возможности использования эндоваскулярной терапии после купирования обтурационной желтухи изучены недостаточно.

Возможность проведения радиотерапии ограничивают жесткие гематологические критерии отбора пациентов. Появление современных методик облучения злокачественных опухолей, таких как конформная, модулированная по интенсивности и контролируемая по изображению лучевая терапия, позволило подводить высокие туморицидные дозы на область опухоли и снижать токсичность лечения. По данным различных авторов, при комбинированном химиолучевом лечении СПЖ пациентов выше, чем при использовании только одного из этих методов. В литературе встречаются лишь единичные работы сочетания РХТ с облучением.

Таким образом, повышение возможностей диагностики и эффективности лечения больных РПЖ при помощи рентгеноэндovasкулярных методов является нерешенной проблемой. В связи с этим диссертационная работа Козлова А.В., представляемая на соискание ученой степени доктора медицинских наук, имеет большое научно-практическое значение и является актуальной, своевременной и востребованной при комплексном ведении больных нерезектабельным и метастатическим РПЖ.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Структура и содержание диссертационной работы полностью отражают цель исследования и поставленные задачи.

Детальный анализ эффективности и безопасности регионарной химиотерапии, выживаемости в период наблюдения за больными в сочетании с применением методов статистической обработки данных, свидетельствуют о высокой достоверности полученных результатов.

Основные положения и выводы диссертационной работы чётко сформулированы и аргументировано отражают ее цели и задачи. Практические рекомендации по применению рентгеноэндovasкулярных методов в диагностике и лечении больных метастатическим и нерезектабельным РПЖ имеют большую диагностическую и клиническую значимость.

Научная новизна и практическая значимость исследования

Научная новизна диссертационной работы Козлова А.В. состоит в том, что это первый обобщающий труд, посвященный целенаправленному изучению возможности интервенционной радиологии в диагностике и лечении больных нерезектабельным и метастатическим РПЖ.

Выполненный автором глубокий анализ определил, что комбинация прямой ангиографии с компьютерно-томографической ангиографией позволяет максимально точно оценить сосудистую инвазию при определении резектабельности РПЖ.

Доказана техническая осуществимость химиоэмболизации при опухоли головки поджелудочной железы и целесообразность химиоинфузии при другой локализации. Показана эффективность комбинации артериальной инфузии с лучевой терапией, особенно при необходимости купировать выраженный болевой синдром.

Большой практический интерес представляет рекомендация использовать минимально инвазивные методики (чреспеченочное холангиодренирование или стентирование) для сокращения времени купирования желтухи.

Таким образом, научная и практическая значимость диссертационного исследования Козлова А.В. очевидна, так как на основании результатов исследования автор расширяет возможности терапии нерезектабельного РПЖ, что является заметным вкладом в специальность «Рентгеноэдоваскулярные диагностика и лечение».

Разработанные автором практические рекомендации будут способствовать внедрению указанных методов в клиническую практику. Использование рентгеноэдоваскулярных вмешательств уменьшит сроки госпитализации без ущерба эффективности терапии.

Сведения о внедрении и предложения о дальнейшем использовании полученных результатов

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

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

Полученные результаты и практические рекомендации диссертационной работы могут быть использованы в работе диагностических и онкологических отделений медицинских клиник, занимающихся лечением больных РПЖ. Также, данные исследования 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.

Сведения о полноте публикаций

Основные положения и результаты работы доложены на отечественных конференциях и форумах. 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. Текст иллюстрирован 52 таблицами и 15 рисунками. В списке литературы всего 321 источник, из них 116 отечественных и 205 зарубежных авторов. Диссертационная работа оформлена в соответствии с требованиями ВАК РФ. Основные положения последовательно раскрыты и обоснованы хорошо документированным материалом.

Во введении убедительно представлена актуальность, четко обозначены цель и задачи, научная новизна и практическая значимость, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту.

Первая глава (обзор литературы) изложена на 26 страницах и рассматривает вопросы о современном состоянии проблемы. Изложены сведения о методах лучевой диагностики и лечения больных метастатическим и нерезектабельным РПЖ. Проанализированы данные по лечению больных с механической желтухой. Уделено внимание сравнению различных позиций по этой проблеме, выделены нерешенные вопросы, из числа которых сформированы задачи настоящего исследования. В целом обзор литературы написан достаточно полно и доступным языком. Импонирует, что он является критическим и логично аргументирует необходимость данного исследования.

Во второй главе достаточно подробно и четко представлен методологический подход, дана подробная клиническая характеристика больных. В ретроспективное исследование включены материалы историй болезни 507 пациентов РПЖ за период 2000-2015 г., получивших лечение в РНЦРХТ с использованием регионарной терапии как в виде самостоятельного метода лечения, так и в комбинации с другими методами: радикальной операцией, лучевой терапией. Оценка результатов приведена с помощью

международных рекомендаций, использованы корректные статистические методы.

Собственные данные представлены в главах 3 и 4. В третьей главе показаны результаты диагностических внутрисосудистых вмешательств. Проведен сравнительный анализ ангиографии, КТ и сочетания двух методик. Доказано, что комбинация дигитальной ангиографии с компьютерно-томографической ангиографией позволяет максимально точно оценить инвазию магистральных артерий и вен при определении границ резектабельности РПЖ. Таким образом, это сочетание целесообразно использовать при решении вопроса о возможности радикальной операцией.

Результаты проведенного исследования доказали, что минимально инвазивные методы быстрее купируют механическую желтуху у больных нерезектабельным и метастатическим РПЖ по сравнению с наложением хирургических обходных анастомозов.

В четвёртой главе проведена оценка непосредственного ответа и отдаленных результатов применения химиоинфузии, химиоэмболизации и их комбинаций, в том числе с лучевой терапией, безопасность и эффективность их использования после купирования механической желтухи.

В «Обсуждении» автор анализирует полученные результаты и сопоставляет их с данными литературы, а также излагает свой собственный взгляд на перспективы дальнейшего изучения данной проблемы.

Выводы сформулированы четко, отражают сущность диссертационной работы, логично вытекают из ее результатов и соответствуют поставленной цели и задачам. Достоверность выводов подтверждена показательностью представленного материала и его корректной статистической обработкой.

Практические рекомендации по применению рентгеноэндоваскулярных вмешательств в диагностике и лечении нерезектабельного РПЖ могут служить руководством в работе диагностических и онкологических отделений 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 не имеется. Следует отметить, что 3 и 4 главы представляются несколько перегруженными фактическим материалом.

Имеющиеся небольшие недостатки в оформлении и стилистические неточности не влияют на высокую оценку качества работы и выводов, вытекающих из нее.

Имеются два дискуссионных вопроса, на которые хотелось бы получить ответы:

1. В каких случаях, кроме погранично резектабельного РПЖ, целесообразно использовать предоперационную ангиографию?
2. Может ли ангиография определить периневральную инвазию и ее степень?

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.

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 научное и практическое 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

Заместитель главного врача по медицинской части
ФГБУЗ «Клиническая больница №122 им. Л.Г. Соколова» ФМБА России
доктор медицинских наук, профессор В.А. Ратников

Адрес: 194291, Санкт-Петербург, Проспект Суворовский, 4
Телефон: 8-812-5580501
E-mail: dr.ratnikov@mail.ru



Подпись *д.м.н.*, проф. В.А. Ратникова



Начальник
отдела
кадров

Л.Б. Сулейманова

17.05.2019г.