

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Рыжкова Владимира Константиновича 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

Актуальность темы

Исследование, выполненное А.В.Козловым, посвящено актуальной проблеме современной медицины: совершенствованию методов диагностики и лечения больных опухолями поджелудочной железы в стадиях выраженного заболевания. Злокачественный процесс в поджелудочной железе неизбежно вовлекает жизненно важные анатомические структуры и органы. К моменту диагностики операбельными являются не более 10 - 20 % пациентов и зачастую первым симптомом является механическая желтуха. Наличие комплекса отягощающих факторов в виде интоксикации, распространенности опухоли за пределы органа, болевого синдрома и значимого дискомфорта ставят очень сложные задачи в выборе средств оказания эффективной помощи на основании максимально достоверных диагностических данных.

Однако, несмотря на распространенность патологического процесса к моменту диагностики заболевания в виде инвазии в крупные сосуды и метастазирования методы внутрисосудистого воздействия с использованием новых лекарственных средств помогают снизить проявления заболевания и заслуживают пристального внимания и изучения у таких больных. Данные литературы показывает, что несмотря на значительное внимание к использованию малоинвазивных внутрисосудистых методик регионарной химиотерапии пациентов с нерезектабельным раком поджелудочной железы многие исследования выполнены на небольшом числе больных, часто отсутствуют контрольные группы наблюдения, недостаточно прослежены отдаленные результаты или использовался довольно узкий спектр препаратов.

Кроме того, недостаточно освещены вопросы показаний и, особенно, противопоказаний даже к малоинвазивной внутриартериальной химиотерапии, какой вид вмешательства и в какой модификации является оптимальным или целесообразно ограничиться системной химиотерапией. Включение новых методик лучевой терапии в программу использования регионарной химиотерапии до настоящего времени не получило достаточного освещения в научной литературе не смотря на возможный потенциал такого подхода. Значительную часть контингента при нерезектабельном раке поджелудочной железы составляют пациенты с механической желтухой, и после купирования холестаза у ряда из них встает вопрос дальнейшей курации в виде купирования болевого синдрома или возможно проведения специфического лечения. Эта проблема остается изученной недостаточно, публикации разрозненны без достаточно полноценных групп наблюдения и без веских доказательств какие методики являются наиболее адекватными.

Новизна работы

В работе получены новые данные об использовании комбинации компьютерной томографии и ангиографии: при вовлечении чревного ствола, верхних брыжеечных сосудов чувствительность и специфичность такой комбинации приближается к 100%. Эти результаты свидетельствуют о том, что такое сочетание целесообразно для определения распространенности опухоли у больных погранично резектабельным РПЖ.

В своем исследовании А.В.Козлов впервые всесторонне изучил использование различных модификаций наиболее эффективных малоинвазивных внутрисосудистых вмешательств: химиоинфузии, химиоэмболизации, их сочетания между собой и с лучевой терапией при нерезектабельном раке поджелудочной железы. В проведенном анализе показателей выживаемости впервые в мире доказано, что комбинация циклов химиоэмболизации и химиоинфузии оказалась более эффективной, чем изолированное использование этих методик. Доказано, что наилучшие результаты достигаются при выполнении трех и более циклов регионарной терапии. В работе показана эффективность комбинации артериальной

инфузии с лучевой терапией, особенно при необходимости купировать выраженный болевой синдром.

В проведенном исследовании Козлов А.В. убедительно показал, что внутриартериальная регионарная химиотерапия может быть проведена без увеличения числа осложнений после коррекции гипербилирубинемии. На основании полученных данных было установлено, что результаты лечения напрямую зависели от сроков восстановления пациентов после выполнения холангиодренирования. Средняя продолжительность жизни и общая медиана у больных с механической желтухой были меньше на время, затраченное для нормализации показателей билирубина по сравнению с общей группой.

Научная значимость

Наиболее значимым результатом проведенного А.В.Козловым исследования является создание целостной концепции ведения пациентов с нерезектабельным раком поджелудочной железы. Среди широкого спектра современных внутрисосудистых вмешательств определены наиболее эффективные из них, а именно химиоэмболизация и химиоэмболизация в сочетании с химиоинфузией. Показаны возможности химиоинфузии при значительной инвазии опухоли в сосудистые структуры.

На основании изучения результатов использования наиболее эффективных методов диагностики и лечения этой сложной категории пациентов были представлены возможности современной малоинвазивной внутрисосудистой терапии в улучшении состояния и продлении сроков жизни. Определены и классифицированы реакции и осложнения при проведении различных видов малоинвазивных внутрисосудистых вмешательств и способы их коррекции и предупреждения. Сочетанное применение лучевой терапии и химиоинфузии у пациентов с раком поджелудочной железы III стадии продемонстрировало самый высокий результат по критериям частичного ответа и стабилизации процесса.

Использование различных модификаций регионарной эндоваскулярной химиотерапии с применением широкого спектра современных препаратов в одном исследовании позволило достоверно очертить возможности такого лечения в случаях иноперабельности опухоли.

Практическая значимость

Выявление границ распространенности опухолевого процесса в поджелудочной железе и инвазии в крупные сосуды играет ключевую роль в определении выбора метода лечения. В представленной работе доказано важное значение сочетанного использования дигитальной субтракционной ангиографии и компьютерно-томографической ангиографии в определении границ и резектабельности опухоли. Автор показал, что сама традиционная ангиография остается незаменимой в определении инвазии опухоли в стенки и просвет сосудов и деталей весьма вариабельной анатомии крупных висцеральных артерий и их наиболее значимых ветвей, что имеет первостепенное значение в отборе кандидатов на хирургическое лечение.

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что сочетанное использование химиоэмболизации и химиоинфузии является наиболее эффективным подходом в лечении нерезектабельного рака поджелудочной железы. Практический интерес для специалистов радиологических подразделений и врачей онкологов представляет рекомендация выполнять комбинацию регионарной химиотерапии с лучевым воздействием при местнораспространенном раке поджелудочной железы, сопровождающимся выраженным болевым синдромом.

Все использованные в данном исследовании лечебные методики и их комбинации должны применяться в щадящем режиме у пациентов, которые традиционно считаются инкурабельными и большинство специалистов склонны считать, что речь скорее идет только о паллиативной помощи. В таких условиях достигаются весьма положительные результаты среди пациентов с ответом на проводимое лечение и очевидное облегчение общего состояния и купирование болей на продолжительный период времени исчислявшийся месяцами в случаях диагностированного прогрессирования.

Показаны очевидные преимущества наружно-внутреннего желчного дренирования или установки металлических эндопротезов при купировании механической обтурационной желтухи как самостоятельного пособия при раковом поражении поджелудочной железы, так и для продолжения лечения основного заболевания методами регионарной внутрисосудистой химиотерапии.

Представленные результаты работы А.В.Козлова дают основание к взвешенному использованию в практическом здравоохранении малоинвазивных высокотехнологичных методов помощи при нерезектабельных опухолях поджелудочной железы или направлению пациентов в специализированные центры с достаточным опытом и ресурсами для продолжения лечения.

Следует отметить, что А.В.Козлов, тем не менее критично оценивает возможности и эффективность помощи у данной категории больных вследствие тяжести и распространенности заболевания и весьма ограниченных, несмотря на очевидный прогресс в разработке техники вмешательств и новых противоопухолевых препаратов, ресурсах современной медицины.

Достоверность полученных результатов, выводов и заключений подтверждается достаточно большим числом обследованных и наблюдавшихся пациентов в общем объеме работы и ее отдельных разделах, использованием современных методов диагностики и обработкой данных с применением вариационной медицинской статистики. Полученные выводы полностью раскрывают поставленную цель и вытекающие задачи исследования и заслуживают доверия. Прочтение работы оставляет впечатление об обширной эрудиции А.В.Козлова, его способности критической оценки литературных и собственных данных, формулировать и обосновать задачи, выводы и практические рекомендации.

Представленная работа изложена на 164 страницах текста с традиционным построением и включает 5 глав: выводы, практические рекомендации и список литературы (116 отечественных и 205 иностранных источников). Основные данные приведены в 52 таблицах и иллюстрированы 15 рисунками. Автореферат объемом в 42 страницы и 44 публикации по теме исследования достаточно полно отражают положения диссертации. Исследование А.В.Козлова написано хорошим литературным языком, все материалы расположены в логичной последовательности.

Глава 1 посвящена обзору литературы по комплексу актуальных разделов распространенности рака поджелудочной железы, методам уточненной диагностики локализации опухоли и сосудистых структур в зоне

поражения. Всесторонне очерчены достижения и невыясненные вопросы регионарной внутрисосудистой химиотерапии, возможности хирургического лечения и лучевой терапии.

В главе 2 подробно охарактеризованы группы исследуемых пациентов, примененные оборудование и инструментарий, а также методики исследований. Исчерпывающе даны описания отдельных видов осуществленных вмешательств, на базе которых проводились собственные научные разработки.

Изучение роли ангиографии и чрескожной холангиографии с дренированием желчных путей в диагностике и лечении пациентов с иноперабельным раком поджелудочной железы изложено в главе 3. Собственные исследования раскрывают высокую значимость артериографии в уточнении операбельности опухоли и демонстрируют преимущества холангиодренирования перед хирургическими методами декомпрессии желчных путей при опухолевой природы.

Интервенционные подходы в лечении нерезектабельного и метастатического рака поджелудочной железы детально представлены в главе 4. В описании результатов внутрисосудистой терапии и табличных данных объективно раскрыты закономерности и детали примененных методик, показания и противопоказания к малоинвазивным вмешательствам, их эффективность и неизбежные ограничения. Дана характеристика дополнительного подключения современной лучевой терапии к лечению этих больных.

Глава 5 достаточно полноценно отражает сравнительные аспекты полученных А.В.Козловым данных с ранее выполненными исследованиями в нашей стране и за рубежом. Раскрываются наиболее сложные и трудно поддающиеся коррекции комбинации поражений самой поджелудочной железы и соседних органов и анатомических структур, изучение которых несомненно будет предметом последующих исследовательских работ

Автор исследования выполнил большую часть интервенционных малоинвазивных вмешательств у пациентов представленных в данной работе. Козлов А.В. лично разработал дизайн исследования, осуществлял набор клинического материала, создавал базу данных пролеченных больных,

самостоятельно проводил статистическую обработку полученных результатов.

Между тем при прочтении текста работы были отмечены отдельные единичные стилистические и терминологические погрешности, неточности в описании технических деталей.

1. Представляется было более целесообразным расположить раздел «Чрескожная холангиография и дренирование желчных путей» в главе результатов интервенционного лечения текста диссертации и автореферата. Известно, диагностическое значение рентгеноконтрастной холангиографии незначительно по сравнению с неинвазивными методиками, например МРТ холангиографией, а дренирование при механической опухоловой желтухе является одним из основных видов помощи и комплексной малоинвазивной лечебной технологией.

2. В главе 3 собственных результатов в разделе 3.1. «Артериография» в оглавлениях таблиц 21 и 22 приведена ссылка на Б.И.Долгушина и др., 2004 и возникает неясность чьи данные приведены в этих таблицах, собственные или цитированные из указанного источника.

3. Таблица 44 в главе 4.3 «Химиоэмболизация в сочетании с химиоинфузией» содержит колонку данных о результатах использования комбинации лучевой терапии и химиоинфузии, чему посвящена следующая глава и, которая в свою очередь содержит только одну таблицу.

4. Глава «Обсуждение» в автореферате выглядит несоразмерно объемной по отношению к другим разделам.

Указанные замечания носят скорее редакционно-технический характер и ни в малейшей степени не снижают научной значимости и практической ценности представленного труда.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Алексея Владимировича Козлова на тему «Значение рентгеноэндоваскулярных вмешательств в диагностике и лечении нерезектабельного рака поджелудочной железы», выполненная при научном консультировании З.д.н. РФ, д.м.н., проф. Таразова П.Г. является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором самостоятельных исследований решена научная

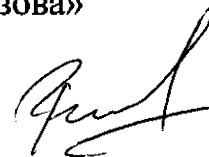
проблема с изложением новых научно обоснованных решений – улучшение результатов лечения больных нерезектабельным раком поджелудочной железы с помощью методов интервенционной радиологии

Работа А.В.Козлова соответствует пункту 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденных Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., изложенного в новой редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21.06.2016 г. № 335 предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук специальности 14.01.13. – лучевая диагностика, лучевая терапия.

Официальный оппонент:

Ведущий научный сотрудник лаборатории
нейроэндокринологии Института Эндокринологии
ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр имени В.А. Алмазова»
Минздрава России

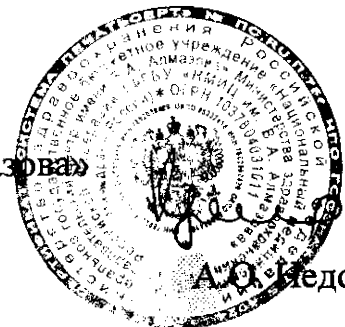
доктор медицинских наук, профессор



В.К. Рыжков

Подпись д.м.н., профессора В.К. Рыжкова
«удостоверяю»

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор



А.О. Кедошвили

Контактная информация:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
им. В.А. Алмазова» Минздрава России

Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2

Телефоны: (812) 702-37-03, 702-37-06

Сайт: www.almazovcentre.ru; vlryzhkov@mail.ru

03.06.2019г.