

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО
«Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И.П.Павлова»
Министерства здравоохранения



Российской Федерации

академик РАН, д.м.н., профессор

Ю.С. Полушин

» май

2019 года

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

ведущей организации о научно-практической значимости диссертации Козлова Алексея Владимировича «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

Улучшение результатов диагностики и лечения рака поджелудочной железы (РПЖ) является актуальной проблемой онкологии, несмотря на значительный прогресс методов лучевой визуализации и совершенствования специфической терапии. Это связано с сохраняющимися высокими показателями заболеваемости и смертности при этом заболевании. Неудовлетворительные результаты лечения обусловлены, в том числе, и относительной резистентностью опухоли к используемым методам терапии.

В диагностике РПЖ, оценке сосудистой инвазии и местного распространения опухолевого процесса, выявления отдаленных метастазов применяют как рутинные, так и новые методы: плоскодетекторную компьютерную томографию (КТ), позитронно-эмиссионную томографию

(ПЭТ), совмещенную ПЭТ-КТ, эндоскопическую панкреатобилиарную ультрасонографию. Необходимость в диагностической ангиографии практически отсутствует. Однако прямая ангиография является «золотым стандартом» в определении сосудистых изменений, вызванных опухолью, и в определенных ситуациях может быть полезна как метод уточняющей диагностики.

Операбельными являются лишь 10-20% больных РПЖ, при этом медиана выживаемости в зависимости от стадии заболевания составляет 8-18 мес, а 5-летняя выживаемость не превышает 20%. Однако у 50-55% больных выявляют отдаленные метастазы, а у 20-25% опухоль является нерезектабельной из-за инвазии в магистральные сосуды. Несмотря на усовершенствование рентгенологических методов, диагностика погранично резектабельного РПЖ, составляющего 30-40%, по-прежнему остается нерешенной проблемой. Таким образом, оценка распространенности опухолевого процесса на магистральные сосуды является принципиально важным моментом для дальнейшей тактики лечения и прогноза выживаемости. Поиск новых путей повышения чувствительности и специфичности рентгенологических методов диагностики сосудистой инвазии перед выполнением операции представляется весьма актуальным. Прямая ангиография в современном комплексе диагностических исследований при злокачественном поражении поджелудочной железы (ПЖ) может играть существенную роль.

Гематологические критерии отбора пациентов остаются основополагающими для проведения полноценного цикла лучевой терапии (ЛТ) у больных РПЖ. В то же время облучение первичной опухоли ПЖ и регионарных лимфоузлов вызывает только местный эффект. По данным различных авторов, при комбинированном химиолучевом лечении средняя

продолжительность жизни (СПЖ) пациентов выше, чем при использовании только одного из этих методов. В литературе встречаются лишь единичные работы сочетания регионарной химиотерапии (РХТ) с облучением.

В то же время 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 недостаточно эффективна и часто сопровождается осложнениями. Таким образом актуальным представляется исследование новых путей лекарственного воздействия.

В последние годы растет число публикаций о применении РХТ 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. Однако большинство исследований на небольших группах посвящено применению химиоинфузии (ХИ) в чревный ствол (ЧС) при нерезектабельном РПЖ.

В РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова разработана масляная химиоэмболизация (ХЭ) РПЖ. Этот способ РХТ 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, что позволяет проводить повторные циклы. В тоже время ХИ и ХЭ при РПЖ изучались на небольших группах больных в отдельных медицинских

учреждениях, и это не позволяет сделать объективный вывод об эффективности данных методик. Нет данных о проведении сравнительного анализа применения различных способов 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. Для ее купирования применяют различные методы желчеотведения: минимально-инвазивные и хирургические. Однако изучение сроков восстановления после купирования желтухи для безопасного применения эндоваскулярной терапии является крайне актуальным.

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

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Научные положения, выводы и рекомендации базируются на достаточно большом клиническом материале: 507 пациентов, 979 ангиографических исследований, длительным динамическим наблюдением за пациентами в ходе проводимого лечения, применением современных методов диагностики и способов лечения, обработкой полученных данных методами математической статистики.

Структура и содержание диссертационной работы соответствуют принятым требованиям, полностью отражают цель исследования и поставленные задачи. Проведенный автором анализ позволил сделать научно обоснованные выводы. Практические рекомендации по применению рентгеноэндоваскулярных методов в диагностике и лечении больных метастатическим и нерезектабельным РПЖ имеют большую диагностическую и клиническую значимость.

Новизна исследования

Научная новизна диссертационной работы Козлова А.В. состоит в том, что впервые на большом клиническом материале определена роль ангиографии в уточняющей диагностике распространения опухолей ПЖ. Получены новые данные об использовании комбинации КТ и ангиографии при погранично резектабельном РПЖ, позволяющие увеличить чувствительность и специфичность диагностики.

Впервые в мире доказано, что сочетание циклов ХЭ и ХИ является наиболее эффективной комбинацией внутриартериальной терапии у больных нерезектабельным РПЖ, приводящей к увеличению показателей выживаемости.

Впервые доказана высокая эффективность сочетания внутриартериальных процедур с конформной ЛТ, позволяющая увеличить качество и продолжительность жизни у большинства пациентов.

В проведенном автором исследовании убедительно доказано, что внутриартериальная регионарная химиотерапия может быть проведена без увеличения числа осложнений после коррекции гипербилирубинемии с помощью минимально инвазивных методов, по сравнению с группой эндоваскулярного лечения без предыдущих вмешательств на желчных протоках.

Научная и практическая значимость исследования

Научная значимость заключается в том, что в диссертационной работе Козлова А.В. были показаны пути дальнейшего совершенствования методов лучевой диагностики и улучшения эффективности способов интервенционной радиологии и малоинвазивных методов.

Практическая значимость исследования очевидна. Полученные результаты позволяют оптимизировать выбор варианта хирургического, лучевого или химиотерапевтического лечения у больных РПЖ. Решение поставленных в работе задач способствует повышению эффективности лечения больных нерезектабельным и метастатическим РПЖ.

Результаты работы свидетельствуют о том, что сочетание КТ и ангиографии целесообразно выполнять в специализированных центрах для определения распространенности опухоли у больных погранично резектабельным РПЖ перед выполнением радикальной операции.

А.В. Козлов впервые на большом клиническом материале провел оценку ближайших и отдаленных результатов регионарной химиотерапии у больных нерезектабельным и метастатическим РПЖ. Уточнены технические аспекты выполнения интервенционных радиологических технологий при различной локализации опухоли. Получены данные об улучшении качества жизни и выживаемости больных; показано, что последняя тем выше, чем больше циклов терапии проведено. Детально разработана техника ХЭ, ХИ и их сочетания при различных локализации и распространенности опухолевого процесса.

Практический интерес для специалистов хирургических подразделений и врачей онкологов представляет рекомендация выполнять минимально инвазивные методы (наружно-внутреннее холангиодренирование или

стентирование нитиноловыми эндопротезами) для сокращения времени купирования желтухи.

Таким образом, научная и практическая значимость диссертационного исследования Козлова А.В. очевидна. Автору безусловно удалось расширить возможности обследования и лечения больных нерезектабельным и метастатическим РПЖ, что является заметным вкладом в специальность 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

Сведения о внедрении и предложения о дальнейшем использовании полученных результатов

Полученные данные по лечению нерезектабельного РПЖ используются в лекциях при обучении клинических ординаторов и аспирантов в ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» МЗ РФ. Методики выполнения ХИ, ХЭ, их сочетания между собой и с ЛТ у больных со злокачественными опухолями ПЖ, в том числе и осложненными механической желтухой, 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.

Данные проведенного исследования рекомендуются к использованию в работе диагностических и онкологических отделений клиник, занимающихся лечением больных РПЖ и 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.

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

Сведения о полноте публикаций

По теме диссертационного следования 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.

Результаты работы неоднократно представлены на международных и российских конференциях различного уровня.

Оценка содержания диссертационной работы

Диссертация написана и оформлена в традиционном стиле в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11-2011 (Москва, Стандартинформ, 2012) и содержит все необходимые разделы (введение, обзор литературы, главу, представляющую материалы и методы исследования, основную часть, включающую результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, списки литературы и сокращений, приложение).

Выводы и практические рекомендации диссертационной работы обоснованы, соответствуют поставленной цели и задачам, свидетельствуя о научно-обоснованных и доказанных положениях, выносимых на защиту. Совокупность полученных сведений можно квалифицировать, как решение важной научной проблемы, имеющей существенное значение для лучевой диагностики, лучевой терапии и хирургической онкологии.

Автореферат соответствует требованиям, содержит все необходимые исходные данные, построен в соответствии со структурой диссертации и

вместе с публикациями полностью отражает ее основное содержание, выводы и практические рекомендации.

Личный вклад автора

Автором обоснована актуальность и необходимость проведения научно-исследовательской работы, проанализированы результаты исследований, выполненных в России и за рубежом. Лечение большинства больных, вошедших в исследование, а также наблюдение за ними, осуществлено лично автором. Козлов. А.В. лично осуществлял набор клинического материала, создавал базу данных пролеченных больных, и выполнял значимую часть процедур у пациентов, вошедших в исследование, самостоятельно проводил статистическую обработку полученных результатов.

Замечания

Принципиальных замечаний по научному содержанию и оформлению работы не имеется. Имеющиеся небольшие недостатки в оформлении и стилистические неточности не влияют на качество работы и выводы, вытекающие из нее. Имеются два дискуссионных вопроса, на которые хотелось бы получить ответы:

1. Какие диагностические возможности прямой ангиографии при выявлении местного рецидива РПЖ?
2. Может ли ангиография дополнять данные КТ для диагностики метастазов РПЖ в печени?

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

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» от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями от 01.10.2018 года № 1168), утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук и специальности: 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры рентгенологии и радиационной медицины ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, протокол № 14 от 15 мая 2019 года.

Заведующий кафедрой рентгенологии
и радиационной медицины
ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова»
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



В.И. Амосов

Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
Тел.: 8 (812) 338-68-95. Сайт: <http://www.1spbgmu.ru>, E-mail: info@1spbgmu.ru

| | |
|-----------------------|---------------------|
| Подпись руководителя: | <i>В.И. Амосов</i> |
| Специальность: | <i>Е.В. Дегенко</i> |
| 16 | 05 |
| | 2019г. |