

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Новикова Андрея Ивановича на диссертационную работу Тимофеева Дмитрия Александровича «Обоснование регионарной химиотерапии в комбинированном лечении больных инвазивным раком мочевого пузыря», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология

Актуальность избранной темы

В последние годы отмечается тенденция к увеличению частоты заболеваемости раком мочевого пузыря, который чаще встречается у населения трудоспособного возраста от 40 до 60 лет. На долю немышечно-инвазивного рака (НМИРМП) приходится около 70% первичных пациентов, но у каждого третьего наступает прогрессирование заболевания в метастатические и мышечно-инвазивные формы (МИРМП). Радикальная цистэктомия остается золотым стандартом лечения МИРМП, но сопровождается частыми ранними и поздними осложнениями, которые негативно влияют на качество жизни, нередко приводя к инвалидизации пациентов. При этом общая выживаемость сопоставима с органосохраняющими методами лечения. Наконец многие больные из-за сопутствующих заболеваний не в состоянии выдержать хирургическое вмешательство в таком объеме.

Не случайно, все больше внимания уделяется изучению результатов комбинированной терапии, включающей трансуретральную резекцию, химио- и лучевую терапию у больных, не удовлетворяющих критериям отбора для радикальной цистэктомии. Традиционное химиолучевое лечение не уступает по своей эффективности радикальной цистэктомии, однако сопровождается высокой частотой токсических осложнений. Поэтому диссертационная работа Тимофеева Дмитрия Александровича, посвященная поиску новых химиотерапевтических препаратов и путей их введения, который направлен на повышение эффективности комбинированного

лечения больных МИРМП несомненно является актуальной, а научная новизна и практическая значимость не вызывают сомнений и определяются вытекающими из результатов выводами и практическими рекомендациями.

Новизна диссертационного исследования

Впервые для лечения инвазивных форм РМП в составе комбинированного лечения использована регионарная химиотерапия по схеме гемцитабин+цисплатин. Определена безопасность и эффективность данного способа введения химиотерапевтических препаратов, а также установлено значение селективной химиоинфузии.

Научная и практическая значимость диссертационной работы

Научная значимость работы заключается в целесообразности селективной регионарной селективной химиотерапии по схеме гемцитабин+цисплатин у больных инвазивным РМП. Показана клиническая эффективность и безопасность предложенной схемы лечения по сравнению с другими способами введения химиопрепаратов. Установлено, что селективная внутриартериальная химиотерапия по схеме GP усиливает противоопухолевое воздействие, увеличивает продолжительность периода до прогрессирования и улучшает показатели выживаемости этих пациентов. С учетом полученных результатов, разработанный автором способ внутриартериального введения гемцитабина и цисплатина при проведении комбинированного лечения больных МИРМП может использоваться в лечебных учреждениях онкологического профиля.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и результатов, сформулированных в диссертации

Диссертационное исследование основано на сравнительном анализе ближайших и отдаленных результатов лечения 100 больных мышечно-инвазивным РМП, которые находились в клинике ФГБУ Российского научного центра радиологии и хирургических технологий на отделении интервенционной и оперативной урологии и отделении новых технологий

лучевой терапии органов малого таза и забрюшинного пространства (ОЛТЗОМТ и ЗП). В соответствии с задачами исследования были сформированы 3 группы. Первая группа состояла из 34 больных, получивших только цисплатин в регионарном режиме (ретроспективные данные). Во вторую группу было включено 34 пациента, получивших системную химиотерапию по схеме гемцитабин+цисплатин. Основную группу составили 32 пациента, которым в первый день проводилась пролонгированная селективная внутриартериальная инфузия гемцитабина и цисплатина, и на 8 и 15 сутки системно вводился только гемцитабин. Сбор и обработка клинического материала выполнены с соблюдением принципов надлежащей клинической практики. Клинический материал обработан с использованием методов современного статистического анализа, включая оценку достоверности полученных данных и корреляций наиболее значимых факторов, поэтому научные положения, выводы и практические рекомендации можно считать вполне обоснованными.

Оценка содержания и оформления работы

Диссертационная работа Тимофеева Дмитрия Александровича представлена на 103 страницах компьютерного текста и носит традиционный характер. Состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций, списков сокращений, применяемых в тексте и использованной литературы, иллюстрирована 19 рисунками и 30 таблицами. В работе цитируются данные 150 источников, из них 105 зарубежных.

Во введении излагается актуальность проблемы, автор обосновывает цель и задачи исследования, определяет научную новизну и практическую значимость результатов. Задачи исследования полностью вытекают из поставленной цели и являются достаточно конкретными.

В обзоре литературы отражены данные об исторических и современных подходах к лечению больных МИРМП, представлены сравнительные результаты многоцентровых крупных исследований, посвященных

различным вариантам комбинированного лечения больных МИРМП. Дается развернутый анализ данных литературы по рассматриваемой проблеме и аргументируется необходимость разработки нового метода лечения.

Во второй главе, изложенной на 12 листах машинописного текста, приведены характеристики пациентов, включенных в исследование, описаны материалы и методы. Все пациенты (n=100) разделены на три группы, в зависимости от способа введения и наименования химиотерапевтических препаратов. Подробно описана методика выполнения эндоваскулярного вмешательства, возможные варианты уровня установки артериальных катетеров и технические особенности химиоинфузии с описанием схемы лекарственного лечения. Статистический анализ грамотно спланирован и отвечает основным позициям медицинской статистики.

В третьей главе представлены собственные результаты токсичности и эффективности химиотерапии в составе комбинированного лечения в зависимости от способа введения химиотерапевтических препаратов. Отдельно проанализированы ближайшие и отдаленные результаты внутриартериальной химиотерапии в зависимости от уровня установки артериальных катетеров. Глава достаточно иллюстрирована рисунками и таблицами. Цифровые значения всех таблиц подробно комментируются в тексте.

В четвертой главе проведен сравнительный анализ ближайших и отдаленных результатов лечения пациентов во всех трех группах. Сравнение токсичности (гематологической и гастроинтестинальной) в зависимости от способа введения химиотерапевтических препаратов подтвердило безопасность внутриартериального введения гемцитабина в сочетании с цисплатином. Также автор сравнивает и анализирует ближайшие результаты лечения пациентов, которым проводилась системно-регионарная химиотерапия при разных уровнях установки артериального катетера. Следует отметить, что в отличие от катетеризации общего ствола внутрипузырной артерии, где частичный ответ был получен только у 21,8%

пациентов, при селективной катетеризации пузырных ветвей его удалость достичь у 50% больных, что привело к увеличению их продолжительности жизни.

В пятой главе автор подводит итоги проведенных исследований и показывает, что все поставленные задачи выполнены, и цель работы достигнута. Выводы сформулированы четко и конкретно, соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации обоснованы. Работа написана грамотным языком, легкодоступна для восприятия.

По материалам диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 2 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования РФ для публикаций основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. В автореферате полностью отражена основная суть диссертации и ее научно-практическая значимость. Пять выводов диссертации и четыре практические рекомендации соответствуют поставленным в работе задачам и обоснованы фактическими данными. Содержание автореферата полностью раскрывает суть проведенной работы.

В ходе оппонирования диссертационной работы возникли следующие вопросы:

1. После цикла химиотерапии в каком объеме выполнялась трансуретральная резекция резидуальной опухоли ?
2. Гистологический подтип опухоли влияет на выбор системно-регионарной химиотерапии?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Тимофеева Дмитрия Александровича «Обоснование регионарной химиотерапии в комбинированном лечении больных инвазивным раком мочевого пузыря», выполненная под руководством заслуженного врача РФ, доктора медицинских наук,

профессора Карелина Михаила Ивановича по специальности 14.01.12- онкология является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной задачи – повышение эффективности лечения больных РМП за счет разработанного способа внутриартериальной селективной химиотерапии.


Работа выполнена на современном научно-методическом уровне. Выводы, сформулированные автором, обоснованы, достоверны, полностью соответствуют содержанию и результатам научной работы.

По актуальности, объёму исследования, научной новизне и практической значимости диссертация Тимофеева Д.А. отвечает требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24. 09.2013г. №842, изложенного в новой редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016г. №335 предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Тимофеев Дмитрий Александрович заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12- онкология.

Официальный оппонент

Заведующий урологическим онкологическим отделением ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»

д.м.н., профессор

 - Новиков Андрей Иванович

«10» октября 2017 г.

197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный,

Ленинградская ул., д.68А, лит. А

Телефон: +7(812)5739131

Подпись д.м.н. проф. А.И.Новикова «заверяю»



Зам. директора по медицинской помощи (по хирургической помощи), к.м.н. [Signature]

