

Отзыв официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора Гулидова Игоря Александровича на диссертацию аспиранта кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и клинической онкологии ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Нечаевой Марины Николаевны «Эффективность адъювантных методов лечения операбельного рака желудка в рутинной практике», представляемую на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология и 14.01.13 - лучевая диагностика, лучевая терапия.

Актуальность исследования

В структуре смертности в мире и в России рак желудка (РЖ) занимает второе место, а уровни смертности и заболеваемости почти равны друг другу. В первую очередь, это обусловлено поздним выявлением опухоли. Доля больных ранним РЖ в России медленно возрастает, тем не менее, в 2012 году она составила не более 30%. Основным методом лечения рака желудка – радикальное оперативное вмешательство – не дает полной гарантии от возникновения рецидива заболевания в будущем. Поэтому закономерно возникает вопрос о необходимости дополнительных методов лечения операбельного рака желудка – химиотерапевтического и лучевого. Клинические исследования не дают однозначного ответа на вопрос об эффективности этих методов, тем не менее, они широко внедрены в практику. Целью рецензируемой работы является актуальная для клинической практики задача оценки эффективности добавленных к радикальному хирургическому лечению методов химиотерапии и лучевой терапии в практике регионального онкологического центра со стандартным оснащением.

Научная новизна, обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В данной диссертационной работе эффективность адъювантной химиотерапии при операбельном РЖ оценена в рамках ретроспективного

анализа работы стандартно оснащенного онкологического диспансера без специального отбора больных. На невыборочной когорте больных показано, что дополнительная неплатиносодержащая химиотерапия не приводит к улучшению выживаемости больных.

Сравнительный анализ 10-летней выживаемости больных операбельным РЖ после комбинированного лечения с предоперационной лучевой терапией проведён впервые в России. Проведено сравнение эффективности использования двух режимов фракционирования предоперационного облучения – крупного (разовая доза 7,5 Гр, суммарная – 15-22,5 Гр) и ускоренного, разовыми фракциями 2,5 Гр дважды в день до СОД=25 Гр. Показана долговременная эффективность комбинированного лечения с облучением в режиме ускоренного фракционирования для больных с высокой местной и регионарной распространенностью опухоли.

Впервые в России проведен популяционный анализ выживаемости когорты больных операбельным раком желудка численностью почти 1500 человек на основе данных канцер-регистра Архангельской области. Установлено, что адъювантная химиотерапия значительно улучшала выживаемость во всей когорте больных, а предоперационная лучевая терапия – при 3 стадии рака желудка по сравнению с только хирургическим лечением. Используются современные методы статистического анализа, включающие не только актуарный метод и метод Каплана-Майера, но и регрессию Кокса. Результаты данного анализа достоверны и имеют большое практическое значение.

Практическая ценность результатов

Содержание работы отражает реальную практику работы стандартно оснащенного онкологического центра. В диссертационной работе автором проведён анализ случаев лечения больных операбельным РЖ на протяжении длительного периода, в некоторых случаях составляющего более 20 лет.

Важными положениями, представляющими практическую ценность, являются неэффективность адьювантной химиотерапии без препаратов платины, а также ее практическая целесообразность в двух-трехкомпонентных схемах, включающих платиносодержащий препарат. Причем популяционный анализ статистически значимо подтвердил пользу комбинированного подхода.

Данные анализа, основанного на долговременном наблюдении, подтверждают, что предоперационная радиотерапия в режиме ускоренного фракционирования может быть использована в практике комбинированного лечения при распространенных операбельных опухолях желудка T3+ и N+. Крупнофракционная радиотерапия не дает преимущества в выживаемости при раке желудка. В исследовании показана также безопасность применения предоперационной лучевой терапии в режиме ускоренного фракционирования у больных раком желудка на протяжении до 20 лет.

Структура и содержание диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, трех глав собственных исследований, обсуждения результатов с выводами, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы. Работа изложена на 128 страницах текста компьютерной вёрстки (Times New Roman, кегль 14 pt, интервал 1,5), включает 17 таблиц и 15 рисунков. Библиографический указатель содержит ссылки на работы 78 отечественных и 128 зарубежных авторов.

Первая глава содержит обзор научной литературы, в котором дана характеристика современного лечения операбельного рака желудка. Автором выделены различия в тактике и результатах лечения РЖ у европеоидной и азиатской популяции больных, приведены данные рандомизированных исследований третьей фазы и мета-анализов. Описаны новые химиотерапевтические и таргетные агенты, применяющиеся для лечения операбельного рака желудка в рамках клинических испытаний. Отдельно

описан современный опыт и эффективность лучевой терапии в сочетании с хирургическим лечением. Сделан вывод о недостаточности убедительных данных о преимуществах комбинированного лечения перед хирургическим, что обуславливает необходимость диссертационного исследования.

Во второй главе дана характеристика использованного первичного материала, включенного в исследование, и методов статистического анализа показателей выживаемости. Проанализированы клинические характеристики трех когорт: 1) ретроспективной когорты больных раком желудка, получавших адъювантную химиотерапию с контролем, получавшим хирургическое лечение (n=220); 2) ретроспективной когорты больных раком желудка, получавших предоперационную радиотерапию в режимах ускоренного и крупного фракционирования с контролем, получавшим хирургическое лечение (n=220); 3) сплошной когорты больных раком желудка, получавших радикальное хирургическое лечение в период с 2000 по 2014 гг. (n=1436) для популяционного анализа. Используются современные методы статистического анализа выживаемости с использованием статистических платформ SPSS 17 и Stata 13.

В третьей главе проведен анализ эффективности адъювантной химиотерапии (АХТ) в зависимости от стадии заболевания, пола, возраста, гистологии, проведения лучевой терапии, применяемых химиопрепаратов. Грамотно проведенный статистический анализ с использованием многофакторного анализа позволил скорректировать обусловленные клиническими предпочтениями неравномерности в распределении больных в сравниваемых группах (хирургического и комбинированного лечения) по исходным характеристикам, включая степень местной и регионарной распространенности. При использовании АХТ с препаратами платины выявлена тенденция к улучшению выживаемости больных операбельным РЖ.

В четвертой главе дан анализ эффективности предоперационной лучевой терапии в разных режимах как дополнительного метода лечения

операбельного РЖ в отдаленном периоде, с оценкой 10-летних результатов. Установлено, что добавление предоперационной лучевой терапии в режиме ускоренного фракционирования в схему лечения может принести пользу пациентам с высокой распространённостью опухоли, в первую очередь, при наличии метастатического поражения регионарных лимфатических узлов. Убедительно показана неэффективность предоперационной радиотерапии при ранних опухолях, а также при использовании крупнофракционного облучения.

В пятой главе впервые в России проведен популяционный анализ частоты использования консервативных специальных методов лечения РЖ и их влияние на выживаемость в когортах операбельных и неоперированных больных по данным популяционного канцер-регистра Архангельской области за 15-летний период. На популяционном уровне установлено, что добавление химиотерапии к хирургическому лечению увеличивает выживаемость во всей когорте, предоперационная лучевая терапия – при распространенных стадиях рака желудка, а консервативные методы лечения продлевают жизнь больным локализованным РЖ в сравнении с симптоматическим лечением.

Диссертация заканчивается 6 выводами, соответствующим задачам исследования и 5 практическими рекомендациями. Выводы достаточно полно отражают результаты диссертационной работы и соответствуют цели и задачам исследования. Практические рекомендации логичны и вытекают из полученных результатов исследования. К недостатку можно отнести отсутствие в работе результатов собственного проспективного исследования эффективности дополнительных методов лечения операбельного РЖ, что избавило бы анализ от ограничений, связанных с отбором больных, придавало бы большую достоверность результатам. Принципиальных замечаний нет.

Заключение

Диссертационная работа Нечаевой Марины Николаевны «Эффективность адьювантных методов лечения операбельного рака желудка

в рутинной практике», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология и 14.01.13 - лучевая диагностика, лучевая терапия, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задач, имеющих существенное значение для теоретической и клинической онкологии. Данная диссертационная работа по своей актуальности, научной новизне и практической значимости, достоверности полученных результатов полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения ВАК МО РФ о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 онкология и 14.01.13 - лучевая диагностика, лучевая терапия, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени.

Официальный оппонент,
доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением дистанционной лучевой терапии Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России



Игорь Александрович Гулидов

Подпись д.м.н., профессора И.А. Гулидова заверяю,

И.о. ученого секретаря Медицинского радиологического
научного центра им. А.Ф. Цыба - филиал ФГБУ

«НМИРЦ» Минздрава России, к.м.н.



Обухов А.А.

Телефон 8 484 399-30-13

Электронный адрес iagulidov@mrrc.obninsk.ru

Адрес организации 249036, Калужская область, г.Обнинск, ул.Королева, 4