

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

Земскова Сергія Володимировича «Діагностика та комплексне лікування злоякісних новоутворень підшлункової залози», подану до спеціалізованої вченої ради Д 26.510.01 до прилюдного захисту на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – онкологія

Актуальність теми. Рак підшлункової залози (РПЗ) є одним з найбільш агресивних злоякісних новоутворень шлунково-кишкового тракту, що входить в десятку найпоширеніших у світі. В структурі смертності від злоякісних новоутворень РПЗ посідає 4 місце. Ймовірність смерті протягом першого року після встановлення діагнозу РПЗ становить 90 %. Шанс на п'ятирічну виживаність дає лише радикальна резекція. Серед усіх вперше діагностованих хворих на РПЗ резектабельні випадки зустрічаються не частіше 20 %. Навіть за умов радикальної операції ймовірність п'ятирічної виживаності, за даними різних авторів, не перевищує 12–20 %, з медіаною загальної виживаності в межах 20–24 місяців. Враховуючи незадовільні результати самостійного хірургічного лікування, пошуки можливих шляхів покращення спрямовані на комбінацію операції із методами протипухлинної медикаментозної терапії. Післяопераційна ад'ювантна хіміотерапія (ХТ) має потенціал покращити медіану безрецидивної виживаності у хворих на РПЗ з 5–7 до 10–13 місяців.

Водночас, розширення розуміння механізмів імунної відповіді привели до вдосконалення імунотерапевтичних підходів в онкології. Протипухлинна імунотерапія спрямована на індукцію елімінації метастатичних та резидуальних пухлинних клітин імунною системою пацієнта після хірургічного лікування. До таких підходів відносяться терапевтичні протипухлинні вакцини, на сьогоднішній день одним з найбільш перспективних напрямів є застосування аутологічних дендритноклітинних вакцин (ДКВ).

Між тим, на момент встановлення діагнозу в 40 % хворих виявляють місцево розповсюджені пухлини, за яких медіана виживаності не перевищує 6–10 місяців. Незважаючи на високий ризик раннього метастазування при РПЗ, локальний контроль (ЛК) залишається важливою метою в лікуванні хворих з місцево розповсюдженим РПЗ. Досягнення тривалого ЛК запобігає розвитку больового синдрому і обструктивних симптомів (обструктивної жовтяниці, дуоденальної непрохідності тощо), покращує якість життя хворих. Активне прогресування первинної пухлини може бути безпосередньою причиною смерті в 30 % випадків РПЗ на фоні наявних віддалених метастазів. Даний факт наголошує на необхідності пошуку більш ефективних способів досягнення ЛК у хворих з місцево розповсюдженим РПЗ, у т. ч. модифікацій методик променевої терапії.

Розвиток злоякісної пухлини провокує значні порушення в механізмах згортання крові, в загальній програмі паліативної допомоги врахування сучасних методик профілактики тромбоемболій у хворих з нерезектабельним РПЗ є одним з найважливіших факторів, що впливає на якість життя пацієнтів.

Таким чином, тема дисертаційної роботи Земскова С.В., що передбачає покращення результатів ад'ювантного й паліативного лікування та якості життя хворих на рак підшлункової залози шляхом оптимізації підходів до діагностики, хіміотерапії та променевої терапії, впровадження клітинної імунотерапії та профілактики тромбозів, представляється вкрай актуальною і своєчасною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри загальної хірургії № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Розробка та вдосконалення методів комплексного лікування захворювань органів черевної порожнини із застосуванням кріотехнологій» (реєстраційний номер 0111U005406; 2011–2013 рр.) та «Розробка та вдосконалення малоінвазивних методів хірургічного лікування захворювань гепатопанкреатобіліарної зони» (реєстраційний номер 0114U001350; 2014–2016 рр.).

Новизна дослідження та одержаних результатів. Основні положення дослідження науково обґрунтовують доцільність використання комбінації

цитостатиків гемцитабіну та тегафуру (ГемТег) в ад'ювантному лікуванні хворих на РПЗ з прийнятними показниками токсичності. Доведено вищу ефективність схеми ГемТег порівняно з монорежимом гемцитабіну. Медіана загальної вживаності підвищилась з 17 до 22,5 міс., 2-річна виживаність – з 23,0 до 45,0 % ($p=0,038$).

Вперше виявлено вплив інтратуморальної експресії hENT1, TS в комбінації та окремо на ризики смерті хворих на РПЗ, які ад'ювантно лікувались за схемою ГемТег. Автором вперше розроблено клінічний протокол використання ДКВ у хворих на РПЗ, які отримують ад'ювантну поліхіміотерапію (ПХТ) за схемою ГемТег. Переконаливо доведено клінічну ефективність застосування ДКВ в комбінації з ГемТег без збільшення токсичності в ад'ювантному режимі. ДКВ знизилася ризики смерті для таких хворих в 2,2 рази та підвищила медіану загальної виживаності з 22,5 до 34 міс., а 2-річну виживаність – з 45,0 до 67,0 %

Вперше науково обґрунтовано можливість одночасного застосування ДКВ в комбінації з ад'ювантною ПХТ хворих на РПЗ. Встановлено, що маркери зрілості ДК: ко-експресія CD86⁺ і HLA-DR⁺ та експресія CD83-антигену відповідають характеристикам частково зрілих ДК, які можна застосовувати з лікувальною метою під час ХТ.

Вперше розроблено алгоритм прогнозування виживаності хіміочутливих та хіміорезистентних хворих на РПЗ I–II стадії, які отримують ад'ювантну ПХТ за схемою ГемТег з/без ДКВ, шляхом узагальнення статистичним методом дерева рішень. Встановлено, що вплив ДКВ на ЗВ хворих був неоднорідним серед хіміочутливих і хіміорезистентних хворих та залежно від стадії РПЗ. Більш вагомий вплив ДКВ спостерігався у хіміочутливих хворих.

Вперше впроваджено новий гіпофракційний підхід до конвенційної ПТ (КПТ) у хворих з МРП РПЗ в комбінації з ПХТ з гемцитабіном, що підвищує рівень 1-річного локального контролю з 22,2 до 83,9 %, а також вірогідно підвищує показник виживаності без прогресії та знижує рівень больового синдрому.

Вперше розроблено режим селективної тромбопрофілактики еноксапарином у хворих з нерезектабельним РПЗ під час амбулаторної ХТ. Встановлено, селективна тромбопрофілактика дозволяє знизити частоту тромбозів з 37,2 до

13,9 %, вірогідно підвищує рівень безвипадкової (відносно тромбозу) виживаності та покращує фізичну функцію хворих згідно з анкетною якістю життя.

Практичне значення результатів дослідження. На основі отриманих результатів проведених досліджень для ад'ювантного лікування хворих на РПЗ автором розроблено нову ефективну схему використання ПХТ ГемТег з прийнятними показниками токсичності.

Впроваджено клінічний протокол використання ДКВ у хворих на РПЗ, які отримують ад'ювантну ПХТ за схемою ГемТег.

Розроблено алгоритм прогнозування виживаності хіміочутливих та хіміорезистентних хворих на РПЗ I–II стадії, які отримують ад'ювантну ПХТ за схемою ГемТег з/без ДКВ, шляхом узагальнення статистичним методом дерева рішень.

Для хворих з МРП РПЗ впроваджено новий гіпофракційний підхід ПТ в комбінації з гемцитабінвмісною ПХТ, який дозволяє підвищити рівень локального контролю пухлини, показники безпрогресивної виживаності та зменшити рівень панкреатичного больового синдрому.

Для лікування хворих з нерезектабельним РПЗ під час амбулаторної хіміотерапії розроблено режим селективної тромбопрофілактики еноксапарином, що дозволяє знизити частоту тромбозів та покращує якість життя пацієнтів.

Основні положення та рекомендації дисертаційної роботи впроваджено в практику на клінічній базі кафедри загальної хірургії № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (КМКЛ № 10), Національного інституту хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Роботу проведено на клінічній базі кафедри загальної хірургії № 1 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, в Київському центрі хірургії печінки, підшлункової залози і жовчних проток ім. В. С. Земскова (КМКЛ № 10) з 2010 до 2017 р. Проаналізовано результати лікування 250 хворих на РПЗ I–IV стадії. На кожному з етапів розподіл хворих на репрезентативні групи дозволив доказово оцінювати результати

діагностики і лікування включених у дослідження хворих. Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою ліцензійного пакета. Статистичний аналіз виконували за допомогою пакетів MedCalc® Version 5.00.012-Windows 3.1. Copyright© 1993–1999 та STATISTICA 64 ver.10.0.1011.0 StatSoft Inc. Відповідно до вимог доказової медицини було використано параметричні та непараметричні методи відповідно до характеру змінних. Усі наукові положення і висновки, що впливають з отриманих результатів, вважаємо обґрунтованими і достовірними.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті. За матеріалами дисертації опубліковано 38 наукових праць, які в повній мірі відображають її зміст: 25 статей (3 – у виданнях, включених до міжнародних наукометричних баз, 6 – у міжнародних виданнях); 11 – тези вітчизняних та міжнародних конференцій, конгресів та з'їздів; отримано 2 патенти України на корисну модель. В опублікованих працях висвітлено основні висновки та положення дисертаційної роботи. Таким чином, всі основні положення дисертації викладені у наукових працях у повному обсязі. Автореферат повністю відображає основний зміст дисертації і не містить інформації, яка була б відсутньою в ній.

Оцінка змісту дисертації й автореферату, зауваження. Дисертаційна робота побудована у традиційному для клінічних робіт стилі, викладена на 330 сторінках комп'ютерного тексту і складається зі вступу, 5-ти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, який включає 365 посилань (41 – кирилицею і 324 – латиницею), додатків. Робота ілюстрована 55 таблицями і 105 рисунками та додатками.

У **вступі** дисертант розкриває суть наукової проблеми, її значимість, вихідні дані, підстави та обґрунтування актуальності дослідження. Тут, у рекомендованій ДАК України послідовності, висвітлено мету, завдання і методи дослідження, зв'язок із науковими програмами, наукову новизну, практичне значення роботи, особистий внесок здобувача, матеріали апробації та публікації за темою дисертації.

Розділ 1 «**Діагностика та комплексне лікування раку підшлункової залози. Сучасний стан проблеми (огляд літератури)**» присвячений основним питанням наукової проблеми. Розділ написано на 46 сторінках і базується на аналізі 365 літературних джерел.

В огляді літератури автором представлено дані провідних медичних центрів щодо стану проблеми хірургічного лікування раку підшлункової залози, сучасних поглядів на проблеми лікування розповсюджених та ускладнених пухлин підшлункової залози. Наприкінці огляду літератури обґрунтовується обраний напрям досліджень. Огляд літератури відповідає темі дисертаційної роботи, охоплює всі етапи розвитку наукових поглядів на досліджену тему.

Розділ 2 «**Матеріали та методи дослідження**». Наведені основні клініко-лабораторні, спеціальні діагностичні, інструментальні методи дослідження, запропоновані оригінальні методики мультимодального лікування хворих. Основним інноваційним напрямом досліджень є вивчення методики аутологічної дендритноклітинної вакцинації хворих на РПЗ в ад'ювантному лікуванні. Багато уваги приділено оцінці ефективності вищезазначеного методу із застосуванням сучасних методів статичної обробки при пошуку предиктивної цінності інтратуморальних маркерів hENT1 та TS.

Розділ 3 «**Гемцитабін+Тегафур та дендритноклітинна вакциноterapia в ад'ювантному лікуванні раку підшлункової залози**» складається з клінічної та лабораторної частини. Клінічний аналіз ефективності запропонованих схем складався з двох етапів.

На першому етапі автором проведено оцінку загальної виживаності хворих, частоти і ступеня побічних явищ при застосуванні нової схеми ад'ювантної ПХТ – ГемТег. В контрольну групу ретроспективно послідовно було відібрано пацієнтів, які отримували стандартний монорежим гемцитабіну. Ефективність була оцінена шляхом побудови кривих виживаності для основної та контрольної груп за

Капланом–Майєром та порівняння тестом Logrank. Побічні явища оцінювали за критерієм STCAE та порівнювали за критерієм Фішера.

На *другому етапі* автором проводилась діагностика хіміорезистентності за показниками інтратуморальних маркерів hENT1 та TS у хворих на РПЗ, які отримували ГемТег в ад'ювантному режимі, та дослідили вплив цього феномена на виживаність; з метою аналізу ступеня зрілості дендритних клітин (ДК) оцінювали рівні маркерів зрілості периферичної крові, які досліджували перед кожною вакцинацією з інтервалом у 4 тижні. Для визначення ефективності паралельного застосування ДК та ХТ, в доповнення до ГемТег, 22 хворих із 62 в ад'ювантному лікуванні отримували ДКВ. Вплив ДКВ на ефективність лікування у когортах хворих з високою та низькою інтратуморальною експресією маркерів hENT1 і TS оцінювали на різних стадіях шляхом порівняння відповідних показників виживаності за моделлю пропорційних ризиків Кокса (трифакторна модель). Прогнозування виживаності залежно від розподілу зазначених факторів впливу виконували статистичним методом дерева рішень.

Було встановлено достовірне зростання показників загальної виживаності при застосуванні схеми ГемТег в порівнянні з монорежимом гемцитабіну, а також доведено зростання виживаності при додаванні ДКВ до схеми ГемТег. Автор науково обґрунтував можливість та доцільність паралельного застосування ДКВ з ад'ювантною ХТ.

Розроблено прогностичний алгоритм для хворих на РПЗ після радикальних операцій, що дозволяє виокремити групу хіміорезистентних хворих, які не отримуватимуть клінічних переваг від запропонованого лікування.

Розділ 4 «Променева терапія в лікуванні хворих з локальнопоширеною формою раку підшлункової залози» описує дослідження, до якого залучено 67 пацієнтів з місцево розповсюдженим морфологічно підтвердженим РПЗ III стадії (T₄N₀₋₁M₀) та без ознак проростання в слизову оболонку шлунково-кишкового тракту та/або виразкування. Хворих було відібрано після КТ-скринінгу перед індукційною ХТ за відсутності віддалених метастазів. Усі хворі отримували ХТ із

гемцитабіном. Тридцять один хворий отримувал ПТ після 3 циклів індукційної ХТ, за відсутності метастатичної прогресії. Вони сформували основну групу дослідження. Контрольну групу сформували 36 хворих з МРП РПЗ, без прогресування після 3 циклів ХТ, які подовжували розпочату схему.

За отриманими результатами, медіана до прогресування складала 16 і 11 міс. відповідно для хворих основної та контрольної груп; рівень ЛК для основної та контрольної груп через 12 міс. спостереження відповідно склав 83,9 % (26 хворих з 31) і 22,2 % (8 з 36 хворих). Виживаність без прогресування пухлини в основній групі вірогідно перевищувала даний показник у контрольній ($p = 0,005$). Однорічна загальна виживаність складала для основної та контрольної груп 90,3 та 52,8 % відповідно. Рівень панкреатичного болю за психометричною шкалою EORTC-PAN26 в основній групі через 12 міс. спостереження був значно нижчий, ніж у контрольній; $p < 0,01$.

Розділ 5 «Селективна тромбопрофілактика в амбулаторній ХТ хворих з нерезектабельним РПЗ» репрезентує дослідження, до якого залучено 86 пацієнтів з морфологічно підтвердженим РПЗ III та IV стадії з нерезектабельними пухлинами ($T_{1-4}N_{0-1}M_{0-1}$) (у т.ч. рецидивними). В основну групу дослідження залучено 43 хворих, які отримували амбулаторну ХТ та селективну тромбопрофілактику, і залишалися під спостереженням; у контрольну групу ретроспективно послідовно було відібрано 43 хворих з нерезектабельним РПЗ, які отримували амбулаторну ХТ перебували під динамічним спостереженням раніше 2014 року. Під час ХТ в усіх хворих щотижня контролювали показники загального аналізу крові. Залежно від показників гемоглобіну, лейкоцитів та тромбоцитів визначався ризик тромбозу згідно з предиктивною моделлю Khorana. В основній групі хворі отримували тромбопрофілактику еноксапарином 40 мг/добу, при наявності індексу ризику TE Khorana ≥ 3 , мінімально протягом 7 днів до зниження індексу ризику < 3 ; у контрольній групі тромбопрофілактику не проводили.

Загальна частота тромбоемболії (ТЕ) у контрольній групі склала 37,2 % (16 із 43) протягом 24 тижнів спостереження. За той самий період в основній групі було

zareєстровано 13,9 % (6 із 43) ТЕ. Різниця в безвипадковій виживаності при порівнянні за Logrank тестом була статистично значущою, $p = 0,02$. Клінічно значимих кровотеч в основній групі не відзначено. Шестимісячна виживаність складала 37,2 % (16 із 43) та 41,9 % (18 із 43) відповідно в контрольній та основній групі, різниця статистично незначуща. Якість життя згідно з анкетною EORTC-QLQ30 на 6-му місяці спостереження була вірогідно кращою в основній групі, ніж у контрольній, за рахунок домену «фізичної функції» з медіанами значень 40 та 33,3 відповідно; $p=0,045$ (тест Манна–Уїтні).

Заключний, 6 розділ дисертації **«Аналіз та обговорення результатів дослідження»** представлений детальним аналізом отриманих результатів, де останні надані в порівнянні з результатами новітніх світових досягнень у галузі хіміотерапії, імунотерапії, променевої терапії РПЗ та з теоретичним обґрунтуванням для подальшого наукового пошуку в галузі тромбопрофілактики.

Суттєвих зауважень до дисертаційної роботи немає. Маю запитання: За даними проведеного дослідження, які переваги дослідженої Вами методики променевої терапії над методами блокади черевного сплетіння з погляду контролю больового синдрому у хворих на місцево розповуджений рак підшлункової залози?

Відповідність роботи вимогам, що пред'являються до дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук. Дисертаційна робота Земскова Сергія Володимировича на тему «Діагностика та комплексне лікування злоякісних новоутворень підшлункової залози» є завершеним науковим дослідженням, у якому отримані нові науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують важливу проблему клінічної онкології – покращення результатів ад'ювантного й паліативного лікування та якості життя хворих на рак підшлункової залози шляхом оптимізації підходів до діагностики, хіміотерапії та променевої терапії, впровадження клітинної імунотерапії та профілактики тромбозів.

Дисертаційна робота Земскова Сергія Володимировича за актуальністю, теоретичним і практичним значенням, обсягом, формою та повнотою викладених наукових результатів цілком відповідає вимогам, що надаються до докторських

дисертацій згідно з п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567, які висуваються щодо наукового ступеня доктора медичних наук із спеціальності 14.01.07 – онкологія.

**Заступник директора
З організаційно-методичної роботи,
Національний інститут раку МОЗ України,
доктор медичних наук**

А.В. Лукашенко
Лукашенко А.В.



Підпис *Лукашенко А.В.*
Вчений секретар Національного інституту
раку *А.В. Руденко*