

## **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 доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – онкологія**

#### **Актуальність обраної теми дослідження.**

Дисертація Земскова С.В. присвячена актуальній проблемі онкології – лікуванню хворих на рак підшлункової залози (РПЗ). Щороку в Україні діагностують близько 5000 первинних випадків РПЗ. З цих хворих лише 30% живуть більше ніж 1 рік від моменту встановлення діагнозу. За даними літератури вже на етапі постановки діагнозу у 45-50% хворих виявляють віддалені метастази. Актуальність проблеми покращення результатів лікування хворих на РПЗ обумовлена низьким рівнем відповіді пухлини на існуючі модальності лікування та значною кількістю ускладнень, що з цим пов'язані, а також низькими показниками виживаності.

Аналіз світової літератури демонструє зростаючий інтерес до проблем хіміорезистентності, імунотерапії, променевої терапії та тромбопрофілактики при РПЗ. Існуючі сьогодні схеми ад'ювантної терапії не можна вважати оптимальними, так як протягом першого року після операції рецидив настає в 60% пацієнтів. Не визначеними залишаються питання щодо оптимальних маркерів хіміорезистентності для існуючих схем ад'ювантної хіміотерапії, доцільності імунотерапії та підходів в променевій терапії. Незважаючи на імовірність тромбозу у хворих на РПЗ від 17 до 57 %, досі немає консенсусу щодо тромбопрофілактики в амбулаторних хворих.

Таким чином, покращення результатів ад'ювантного й паліативного лікування та якості життя хворих на РПЗ шляхом оптимізації підходів до

діагностики, хіміотерапії та променевої терапії, впровадження клітинної імунотерапії та профілактики тромбозів є актуальною проблемою сучасної онкології, яка потребує наукового і практичного вирішення.

### **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.).

### **Наукова новизна одержаних результатів.**

Автором вперше розроблено схему використання комбінації цитостатиків гемцитабіну та тегафуру (ГемТег) в ад'ювантному лікуванні хворих на РПЗ з прийнятними показниками токсичності та доведено вищу ефективність цієї схеми порівняно з монорежимом гемцитабіну.

Вперше виявлено вплив інтратуморальної експресії hENT1, TS в комбінації та окремо на ризики смерті хворих на РПЗ, які ад'ювантно лікувались за схемою ГемТег.

Вперше розроблено клінічний протокол використання ДКВ у хворих на РПЗ, які отримують ад'ювантну поліхіміотерапію (ПХТ) за схемою ГемТег. Доведено клінічну ефективність застосування ДКВ в комбінації з ГемТег без збільшення токсичності в ад'ювантному режимі та виявлено можливість одночасного застосування ДКВ в комбінації з ад'ювантною ПХТ хворих на РПЗ.

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.

Вперше впроваджено новий гіпофракційний підхід до конвенційної променевої терапії (КПТ) у хворих з ЛПФ РПЗ в комбінації з

гемцитабінвмісною ПХТ, що підвищує рівень 1-річного локального контролю з 22,2 до 83,9 %, а також вірогідно підвищує показник безпрогресивної виживаності ( $p=0,005$ ) та знижує рівень больового синдрому.

Вперше розроблено режим селективної тромбопрофілактики еноксапарином у хворих з нерезектабельним РПЗ під час амбулаторної ХТ. Встановлено, що при підвищенні індексу ризику Khorana  $\geq 3$  селективна тромбопрофілактика дозволяє знизити частоту тромбозів з 37,2 до 13,9 %, вірогідно підвищує рівень безвипадкової (відносно тромбозу) виживаності ( $p=0,02$ ), що суттєво покращує якість життя цих хворих.

### **Практичне значення одержаних результатів.**

На підставі аналізу результатів дослідження автор довів, що розроблена і впроваджена схема ад'ювантної комбінованої імунохіміотерапії дозволяє суттєво підвищити показники загальної виживаності без значного підвищення токсичності цього лікування. Також було впроваджено нові підходи до конформної променевої терапії та амбулаторної тромбопрофілактики у паліативному лікуванні хворих на РПЗ, що дозволило суттєво покращити 1-річний локальний контроль пухлини та підвищити якість життя цих хворих.

Матеріали 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.

За матеріалами дослідження отримано 2 патенти України на корисну модель.

### **Ступінь обґрунтованості та вірогідності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Дисертаційна робота Земскова С.В. базується на даних клінічного спостереження 250 хворих на РПЗ I-IV стадії, що є цілком достатнім для дослідження подібного плану.

Наукові положення та висновки обґрунтовані, базуються на комплексному адекватному методологічному підході, сучасних методах дослідження, достатній кількості вимірів та обстежень. При аналізі показників автор використав відповідні критерії статистичного аналізу, котрі адекватно відображають математичні особливості взаємозв'язку клінічних показників. Ілюстративні та цифрові матеріали подано зрозуміло і досить насичено в таблицях і рисунках. Висновки та рекомендації логічно випливають із змісту дисертації і відповідають задачам дослідження. Все це свідчить про обґрунтованість і достовірність основних наукових положень дисертації.

### **Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.**

За матеріалами дисертації опубліковано 25 наукових статей у фахових журналах, рекомендованих ДАК України (з них 9 – у виданнях інших держав та вітчизняних, включених до міжнародних наукометричних баз); 11 – тез вітчизняних та міжнародних конференцій, конгресів та з'їздів. 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 Земскова С.В. викладена на 330 сторінках, написана українською мовою, по традиційному плану і містить вступ, огляд літератури, 5 розділів, аналіз та узагальнення результатів, висновки, практичні рекомендації та список літератури; ілюстрована 55 таблицями та 105 рисунками.

У **вступі** автор, керуючись вимогами ВАК України, аргументує актуальність роботи формулює мету і задачі дослідження, наукову новизну, практичну значущість роботи та інші необхідні пункти

дослідження. Дисертант поставив перед собою мету покращити результати ад'ювантного й паліативного лікування та якість життя хворих на рак підшлункової залози шляхом оптимізації підходів до діагностики, хіміотерапії та променевої терапії, впровадження клітинної імунотерапії та профілактики тромбозів і сформулював перед собою 10 завдань дослідження, які достатні для реалізації названої мети. Можна одразу відзначити, що з досягненням мети дослідження і поставленими завданнями дисертант успішно впорався.

Перший розділ **«Діагностика та комплексне лікування раку підшлункової залози. Сучасний стан проблеми (огляд літератури).»** написано на 47 сторінках і базується на аналізі 365 літературних джерел.

В огляді літератури автором представлено дані провідних медичних центрів щодо погляду на стан проблеми хірургічного та ад'ювантного лікування, сучасний погляд на проблеми імунотерапії, конформної променевої терапії та тромбопрофілактики у лікуванні резектабельного та нерезектабельного РПЗ. Наприкінці огляду літератури обґрунтовується обраний напрямок досліджень.

Огляд літератури відповідає темі дисертаційної роботи, охоплює всі етапи розвитку наукових поглядів на досліджену тему.

У другому розділі **«Матеріали та методи дослідження»** автором надано характеристику досліджених хворих, описуються методи обстеження, методика лікування, характер оперативних втручань, методики отримання та введення дендритних клітин (ДК) з метою імунотерапії та статистичні методи. Матеріал розділу подано змістовно, з належною ілюстрацією якісними рисунками.

В розділі 3 **«Гемцитабін+Тегафур та дендритноклітинна вакциноterapia в ад'ювантному лікуванні раку підшлункової залози»** автором детально приведено інформацію щодо клінічної ефективності схеми гемцитабін+тегафур та дендритноклітинної вакцинотерапии, досліджено токсичність запропонованих схем, досліджено фенотип ДК на різних етапах вакцинації. Проведено детальний аналіз статистичного

впливу інтратуморальних маркерів hENT1 і TS та вакцинації ДК на ризик виживаності, розроблено прогностичний алгоритм виживаності хворих на, які отримували ад'ювантну ПХТ за схемою ГемТег з та без ДКВ, шляхом узагальнення методом дерева рішень

Розділ викладений детально, добре ілюстрований.

Висновки, зроблені в кінці розділу, підтверджують високу цінність запропонованого автором методу хірургії швидкого відновлення в лікування хворих на пухлини підшлункової залози та периампулярної зони.

У 4 розділі **«Променева терапія в лікуванні хворих з локальнопоширеною формою раку підшлункової залози»** із урахуванням комплексу діагностичних та лікувальних заходів автором переконливо доведена перевага застосування конформної променевої терапії у хворих з локальнопоширеною формою РПЗ після 3 циклів індукційної гемцитабінвмісної хіміотерапії за умов відсутності метастатичної прогресії. Перевагу обгрунтовано показниками 1-річного локального контролю пухлини, безпрогресивної виживаності та рівнем больового синдрому за психометричною шкалою EORTC-PAN26. Розділ достатньо ілюстрований схемами дозового розподілу й навантаження та дозово-об'ємною гістограмою, наведено клінічний приклад з контрольованою динамікою відповіді на запропоноване лікування протягом 1 року спостереження.

Розділ 5 **«Амбулаторна тромбопрофілактика в хіміотерапії хворих з нерезектабельним раком підшлункової залози»** присвячений дослідженню ролі селективної тромбопрофілактики еноксапарином в амбулаторних хворих з нерезектабельним РПЗ з високим ризиком тромбоемболії. Високий ризик тромбоемболії визначався за допомогою предиктивної моделі Khorana. Шляхом статистичного порівняння безвипадкової виживаності між групами з високим ризиком тромбозу з та без тромбопрофілактики було доведено перевагу тромбопрофілактики щодо зниження частоти тромбозів, підвищення часу до настання тромбозу

та підвищення якості життя за показниками психометричної шкали EORTC-PAN26. Наприкінці розділу автором з метою ілюстрації, наведено ряд томографічних сканів тромбозів магістральних судин черевної порожнини та кінцівок, на які варто звертати увагу під час рутинного контролю цих хворих.

Розділ викладений грамотно, добре ілюстрований.

Заключний, 6 розділ дисертації **«Аналіз та обговорення результатів дослідження»** включає підсумковий аналіз результатів проведених досліджень, їх порівняння з найсучаснішими даними літератури у вигляді таблиць та поміркування щодо можливого розвитку подальших досліджень у вибраному напрямку.

Висновки повністю відповідають завданням дослідження. Автореферат є ідентичним змісту проведеної роботи, повністю відповідає основним положенням дисертації.

Таким чином, аналізуючи отримані безпосередні та віддалені результати комплексу запропонованих методів направлених на покращення результатів ад'ювантного й паліативного лікування та якості життя хворих на РПЗ шляхом оптимізації підходів до діагностики, хіміотерапії та променевої терапії, впровадження клітинної імунотерапії та профілактики тромбозів, можна з упевненістю говорити про безсумнівну наукову та практичну цінність представленого дослідження.

Суттєвих зауважень до дисертаційної роботи немає. Маю запитання: Якими факторами був продиктований Ваш вибір саме комбінації гемцитабіну з тегафуром в якості схеми ад'ювантної хіміотерапії яку Ви запропонували для хворих на РПЗ?

**Відповідність роботи вимогам, які пред'являються до дисертації на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук.**

Дисертаційна робота Земскова Сергія Володимировича «Діагностика та

комплексне лікування злоякісних новоутворень підшлункової залози» завершеним науковим дослідженням, в якому отримані нові науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують важливу проблему клінічної онкології покращення результатів 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 «Діагностика комплексне лікування злоякісних новоутворень підшлункової залози» актуальністю, теоретичним і практичним значенням, обсягом, формою повністю викладених наукових результатів цілком відповідає вимогам, пред'являються до докторських дисертацій згідно п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України 24 липня 2013 року № 567, які висуваються щодо наукового ступеня доктора медичних наук із спеціальності 14.01.07 – онкологія.

#### Офіційний опонент:

Завідувач відділу хірургії поєднаної патології

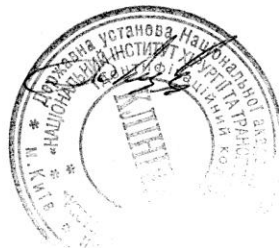
та захворювань заочеревинного простору

ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології

імені О. О. Шалімова» НАМН України,

доктор медичних наук

*С. Ю. Земсков*  
*Мед. науки Земсков С. Ю.*



Скуме А. В.