

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора
заместителя директора
ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им А.Н.Рыжих» Минздрава России
Фролова Сергея Алексеевича

на диссертационную работу Мерцалова Сергея Александровича
на тему: «Клиническое значение предикторов благоприятного и неблагоприятного результата на разных этапах лечения больных раком прямой кишки», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6 Онкология, лучевая терапия

Актуальность исследования

Несмотря на то, что действия онколога строго регламентированы действующими в настоящее время клиническими рекомендациями, планирование лечения пациентов с раком прямой кишки остается чрезвычайно важной задачей онкологического консилиума. Современные методы лечения данной патологии позволяют рассчитывать на благоприятной исход не только у пациентов с ранними стадиями опухолевого процесса, но и при местно-распространенных раках. На вооружении онкологов сегодня имеются как хирургический, так и лучевой и лекарственный методы воздействия. В такой ситуации важным является последовательность проводимых мероприятий и оценка их эффективности на каждом этапе лечения, особенно, с учетом тенденции к тотальной неоадьювантной химиолучевой терапии. В ряде случаев, при подтвержденном по данным обследования полном клиническом ответе опухоли допустима выжидательная тактика, позволяющая у некоторых пациентов избежать калечащего оперативного вмешательства. Однако у части пациентов, наоборот, предоперационное воздействие оказывается малоэффективным и лишь увеличивает срок ожидания хирургического этапа лечения. Клинические рекомендации достаточно стандартизованно подходят к тактике ведения пациентов, опираясь, прежде всего, на такие показатели, как стадия опухолевого процесса на момент выявления заболевания, уровень дистального края опухоли в прямой кишке, степень вовлеченности мезоректальной фасции,

количество измененных регионарных лимфатических узлов. На этапе назначения адъювантной лекарственной терапии определенное значение уделяется определению уровня микросателитной нестабильности и данным гистологического заключения. В то же время, поиск и оценка клинической значимости предикторов благоприятного и неблагоприятного результата на каждом этапе лечения больных раком прямой кишки является актуальной проблемой, поскольку позволяет более персонализированно подходить к выбору методов противоопухолевой терапии и их последовательности. К таким факторам могут относиться как некоторые характеристики опухоли, так и индивидуальные особенности самого пациента. Использование клинически значимых предикторов при составлении плана лечения позволит значительно повысить эффективность выбранных лечебных мероприятий, снизить количество нежелательных последствий, увеличить качество жизни больных, оптимизировать финансовые затраты на лечение. Именно решению этих вопросов и посвящена представленная работа и ее актуальность не вызывает сомнений.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Тема диссертационной работы Мерцалова С.А. соответствует заявленной специальности 3.1.6 Онкология, лучевая терапия и посвящена решению проблемы оценки клинического значения предикторов благоприятного и неблагоприятного результата на разных этапах лечения больных раком прямой кишки.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов, рекомендаций, представленных в диссертационной работе, базируются на большом объеме клинического материала и данных статистической обработки полученных результатов исследования. Проведенное исследование состоит из двух этапов. Первый этап включает в себя ретроспективный анализ данных медицинской документации пациентов, которые проходили обследование и лечение в ГБУ РО ОКОД в период с 2014 по 2022 год. Критериями включения

были: наличие у пациента верифицированной аденокарциномы прямой кишки и ректосигмоидного перехода, завершённый курс неoadъювантной ХЛТ или ЛТ у больных с I – III стадией опухолевого процесса и/или выполненная радикальная операция в объёме передней резекции прямой кишки, брюшно-анальной резекции или брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки. Второй (проспективный) этап исследования заключался в определении у пациентов полиморфизма ряда генов и экспрессионного профиля опухоли. После каждого этапа лечения проводилась оценка результата проведенных методов противоопухолевого воздействия и оценивалась статистическая значимость между рядом клинических, инструментальных и молекулярно-генетических факторов и полученным благоприятным или неблагоприятным результатом (предоперационный, хирургический и итоговый). Таким образом, сформулированные научные положения подтверждаются комплексным анализом полученных данных с применением современных методик статистической обработки. Основные результаты были апробированы на научных конференциях и опубликованы в научных журналах.

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов

Научная новизна, цели и задачи исследования обоснованы автором во введении диссертации. Произведено описание методики и теоретической основы работы. Научная новизна диссертационного исследования Мерцалова С.А. заключается в том, что автором: изучено влияние полиморфизма генов на непосредственный и отдаленный результаты лечения при раке прямой кишки; определены 505 генов, которые показали достоверно отличный уровень экспрессии в опухолевой и здоровой ткани и которые, по мнению автора, можно рассматривать как значимые для пациентов с колоректальным раком; выявлена комбинация, состоящая из генов ZDHHC11, MIR4432HG, GZMB и CXCL11, которая обладает наивысшей информативностью среди 1449 генов, уровень экспрессии которых может быть использован, как предиктор неблагоприятного результата лечения при раке толстой кишки;

изучена возможность прогнозирования развития функциональных нарушений и уровня качества жизни больных после радикального лечения рака прямой кишки на основании данных предоперационных ЭМГ и УЗИ; по результатам работы получено 4 патента на изобретение и полезные модели: для прогнозирования эффективности неоадьювантного этапа лечения больных раком прямой кишки, прогнозирования функциональных нарушений замыкательного аппарата прямой кишки, а также два хирургических устройства, облегчающих доступ при операциях на нижней трети прямой кишки.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По результатам исследования автором опубликовано 30 работ, в том числе 6 научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; 7 статей в изданиях, индексируемых в международных базах (Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer); 13 статей в иных изданиях; получено 4 патента.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом

Диссертационная работа построена по классической схеме и состоит из введения, обзора литературы, глав: материалы и методы, предикторы эффективности неоадьювантного этапа лечения, предикторы эффективности хирургического этапа лечения, предикторы благоприятного и неблагоприятного итогового результата лечения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертация изложена на 252 страницах, иллюстрирована 67 рисунками, содержит 35 таблиц. Список литературы включает 304 источника, из них 99 отечественных и 205 зарубежных.

Во **введении** отражена актуальность и степень разработанности темы исследования, его цель и задачи, научная новизна, теоретическая и

практическая значимость работы, методология и методы исследования, основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности результатов проведенных исследований, данные об апробации результатов и их внедрении в практику и учебный процесс.

Первая глава содержит обзор литературы, посвященный современным представлениям о подходе к выбору лечебной тактики при раке прямой кишки, основным этапам лечения данной патологии, клиническим и молекулярно-генетическим факторам, определяющим выбор метода воздействия на опухоль, функциональным результатам лечения данной патологии. Следует отметить значительное число как отечественных, так и зарубежных работ, включенных в обзор, в том числе большое количество метаанализов, что позволило определить нерешенные в данном направлении вопросы и дополнительно подчеркнуть актуальность диссертационного исследования. Обзор написан хорошим языком, отражает не только современное состояние проблемы лечения рака прямой кишки, но и научные направления разрабатываемые мировым медицинским сообществом, направленные на совершенствование подходов к лечению данной патологии.

Во **второй главе** описаны материалы и методы исследования. Автор подробно описывает дизайн исследования, в которое вошло 435 пациентов, критерии включения и исключения как для первого (ретроспективного), так и для второго (проспективного) этапа. Учитывая цель и задачи, выделено три этапа лечения, описаны критерии благоприятного и неблагоприятного результата каждого из них, определены факторы, изученные в качестве потенциальных предикторов. Подробно описаны методики молекулярно-генетических исследований, особенности проводимых хирургических вмешательств и способов профилактики развития осложнений, оценки функциональных нарушений и качества жизни пациентов. Дана характеристика каждому лечебному этапу. Описаны методы статистической обработки полученных результатов.

Третья глава посвящена изучению предикторов эффективности неоадьювантного этапа лечения больных раком прямой кишки. В качестве изучаемых предикторов выбраны уровень микросателлитной нестабильности и полиморфные варианты генов XPD (Lis751Gln), EGFR (A2073T), MTHFR (Ala222Val), XRCC1 (Arg194Trp), VEGF (C654G), XRCC1 (Arg399Gln), P53(Pro47Ser), TNF (G308A), CHEK2 (Ile157Thr), MMP1 (1607 1G/2G). Благоприятный и неблагоприятный результат определялись по степени лечебного патоморфоза, выявляемого при морфологическом исследовании хирургического препарата. Также произведена сравнительная оценка уровня экспрессии генов в опухолевой и здоровой ткани у пациентов с раком прямой кишки с применением технологии микрочипов. Выявлено 337 генов с пониженной и 168 генов с повышенной экспрессией, достоверно отличной между изученными группами.

Четвертая глава посвящена изучению предикторов эффективности хирургического этапа лечения, и их влияния на развитие периоперационных осложнений. В качестве предикторов рассмотрены: проведение неоадьювантной химиолучевой терапии, мужской пол пациента, возраст более 60 лет, индекс массы тела более 25, наличие не менее одного анатомического фактора риска, перевязка нижней брыжеечной артерии у места отхождения от аорты, мобилизация селезеночного изгиба толстой кишки, лапароскопический доступ. Особое внимание уделялось состояниям, повышающим риск развития несостоятельности швов анастомоза. Получены данные о возможности рассмотрения в качестве предикторов неблагоприятного течения периоперационного периода следующих факторов: неоадьювантная химиолучевая терапия, наличие анатомических факторов риска, мужской пол, вынужденная мобилизация селезеночного изгиба толстой кишки и интраоперационная перфорация прямой кишки.

В пятой главе изучалось влияние клинических, молекулярно-генетических и инструментальных факторов на итоговый результат лечения (выживаемость, функциональные результаты и качество жизни больных). В

качестве предикторов рассматривались микросателлитная нестабильность, полиморфизм изученных на неoadьювантном этапе генов, уровень экспрессии генов, показатели ЭМГ и УЗИ промежности, наличие интраоперационных осложнений. Статистический анализ продемонстрировал, что наиболее высокой информативностью обладает комбинация, состоящая из генов ZDHHC11, MIR4432HG, GZMB и CXCL11, уровень экспрессии которых может быть использован, как предиктор неблагоприятного результата лечения при раке толстой кишки. Интраоперационные осложнения так же являются важным предиктором неблагоприятного результата лечения больных раком прямой кишки, достоверно снижая показатели общей выживаемости данной категории больных. Снижение показателей, полученных при УЗИ и ЭМГ промежности после проведенной химиолучевой терапии на 20% и более, является предиктором неблагоприятного функционального результата лечения, приводящего к развитию синдрома передней резекции существенно влияющей на качество жизни излеченных от основного заболевания пациентов.

Заключение содержит подтверждение обоснованности цели и задач исследования. Автором проводится подробный анализ полученных результатов и включает в себя элементы дискуссии и сравнения с результатами, приведенными ранее другими исследователями.

Список литературы оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ и отражает современное состояние медицинской науки по теме диссертации.

Автореферат соответствует содержанию диссертационной работы, раскрывает ее основную идею, выводы и написан в соответствии со всеми требованиями, которые предъявляются к авторефератам.

Заключение

Таким образом, диссертация Мерцалова Сергея Александровича «Клиническое значение предикторов благоприятного и неблагоприятного результата на разных этапах лечения больных раком прямой кишки», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по

специальности 3.1.6 Онкология, лучевая терапия, выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора Куликова Евгения Петровича, является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в развитии соответствующего научного направления – онкологии, что соответствует требованиям п. 15 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) утвержденного приказом ректора № 0692 /Р от 06.06.2022 год (с изменениями, утвержденными приказом №1179 от 29.08.2023г.), а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности – 3.1.6 Онкология, лучевая терапия.

Официальный оппонент,
доктор медицинских наук
(14.01.12 – Онкология), профессор,
Заместитель директора
ФГБУ «НМИЦ колопроктологии
им.Н.А.Рыжих» Минздрава России

20 февраля 2024 года

123423, г. Москва, ул. Саляма Адиля д. 2
8 (499) 199-15-67
info@gnck.ru



Фролов Сергей Алексеевич

УДОСТОВЕРЯЮ
ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. Н.А. Рыжих»
Минздрава России
Начальник отдела кадров


Э.М. Карпенко

