

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора заведующего кафедрой онкологии
ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет»
Минздрава России

Соловьева Владимира Ивановича

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 проведенного исследования

Проблема лечения рака прямой кишки остается чрезвычайно актуальной в современной онкологии. Это обусловлено ростом заболеваемости колоректальным раком не только в нашей стране, но и в Мире. На этом фоне значительных успехов в ранней диагностике данной патологии, несмотря на существующие разработки эффективных скрининговых мероприятий, не наблюдается. Все это приводит к тому, что большая часть пациентов обращается за медицинской помощью лишь при появлении клинически значимых симптомов болезни, часто при местно-распространенном опухолевом процессе. У таких больных невозможно рассчитывать на благоприятный результат лечения, используя только метод хирургической операции. Зачастую необходимо применять комплексный подход, мультидисциплинарную команду врачей разного профиля, которые должны разработать адекватную стратегию лечения для каждого пациента. От правильно выбранной последовательности противоопухолевых методик во много зависит итоговый результат. Особенно важно проводить оценку эффективности лечебных воздействий на каждом этапе. Сегодня срок ожидания хирургического вмешательства после завершения лучевой терапии при раке прямой кишки увеличен до 12 недель, что позволяет, в ряде случаев, отказаться от операции и не только получить излеченного пациента с позиции онкологии, но и добиться максимального сохранения качества жизни больного. Возможность прогнозирования ответа на противоопухолевое

лечение способствует индивидуализации подхода при его планировании, что может, в ряде случаев, помочь избежать возможных осложнений, либо улучшить онкологический результат за счет интенсификации противоопухолевых воздействий. В настоящее время в качестве таких предикторов используется в основном информация о стадии процесса, гистологической форме опухоли, расстояния ее нижнего края от ануса, вовлечения мезоректальной фасции. В тоже время, очевидно, что данных факторов не достаточно для формирования персонализированного подхода к лечению данной категории пациентов. В представленной диссертационной работе проведен анализ клинической значимости целого ряда предикторов благоприятного и неблагоприятного результата на разных этапах лечения больных раком прямой кишки, как связанных с опухолью, так и с генетическими особенностями самого пациента, что делает данное исследование чрезвычайно актуальным.

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. Исследование посвящено клинической оценке 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, не вызывают сомнений. Все выводы и практические рекомендации основаны на всестороннем и глубоком анализе большого клинического материала и данных статистической обработки результатов молекулярно-генетических исследований. Исследование было разделено на два этапа. Первый (ретроспективный) включал в себя анализ данных медицинской документации пациентов, оперированных в Рязанском онкологическом диспансере 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, изучения качества жизни больных, функциональных результатов лечения, показателей выживаемости. После каждого этапа лечения проводилась оценка результата проведенных методов противоопухолевого воздействия, оценка взаимосвязи между рядом клинических, инструментальных и молекулярно-генетических факторов и полученным благоприятным или неблагоприятным результатом. Таким образом, после анализа полученных данных с помощью современных, адекватных поставленным задачам статистическим методам, автором были сформулированы выводы и практические рекомендации. Основные результаты диссертационной работы доложены на научных конференциях и опубликованы в научных журналах, рекомендованных ВАК.

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов

Научная новизна диссертационного исследования Мерцалова С.А. заключается в следующих положениях:

- 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, часть из которых впервые можно рассматривать, как значимые для пациентов с колоректальным раком;
- выявлена комбинация, состоящая из генов ZDHC11, 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 неoadъювантного 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 Мерцалова С.А. построена по классической схеме и состоит из введения, обзора литературы, 5 глав: материалы и методы, предикторы эффективности неoadъювантного этапа лечения, предикторы эффективности хирургического этапа лечения, предикторы благоприятного и неблагоприятного итогового результата лечения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертация изложена на 252 машинописных страницах, хорошо иллюстрирована: содержит 67

рисунков и 35 таблиц. Список литературы включает в себя 304 источника, из них 99 отечественных и 205 зарубежных.

Введение посвящено раскрытию актуальности и степени разработанности темы исследования. В нем отражены цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности результатов проведенных исследований. Автором указаны данные об апробации результатов и их внедрении в практику, а также в учебный процесс.

Первая глава содержит обзор литературы, который раскрывает современные представления о выборе лечебной тактики при раке прямой кишки, а также факторах, оказывающих влияние на результаты каждого этапа лечения данной категории больных. Среди рассмотренных публикаций есть как зарубежные, так и отечественные, в том числе большое количество метаанализов. Автор акцентирует внимание на основных вопросах, которые остаются без ответа в настоящее время и подчеркивают актуальность диссертационного исследования.

Вторая глава описывает материалы и методы исследования, его дизайн, а также методики обследования и лечение, которые были использованы у 435 пациентов. Сформулированы критерии включения и исключения, по которым проводился отбор пациентов в исследование. Учитывая цель и задачи работы, выделено три этапа лечения, описаны критерии благоприятного и неблагоприятного результата каждого из них, определены факторы, изученные в качестве потенциальных предикторов. Дана характеристика группам включенных в исследование пациентов. В этой главе чрезвычайно подробно описаны особенности проводимых хирургических вмешательств, предложенные способы профилактики развития осложнений, использованные методики молекулярно-генетических исследований полиморфизма генов и экспрессионного микрочипового анализа, оценки функциональных нарушений и качества жизни пациентов. Описаны методы статистической

обработки полученных результатов, в том числе оценки уровня экспрессии генов.

В третьей главе проанализированы данные, полученные при изучении клинического значения предикторов эффективности неoadьювантного этапа лечения больных раком прямой кишки. Пациентам проводилась оценка уровня микросателлитной нестабильности опухоли и анализ полиморфизма генов XPD (Lis751Gln), EGFR (A2073T), MTHFR (Ala222Val), XRCC1 (Arg194Trp), VEGF (C654G), XRCC1 (Arg399Gln), P53(Pro47Ser), TNF (G308A), CHEK2 (Ile157Thr), MMP1 (1607 1G/2G). В качестве индикатора благоприятного и неблагоприятного результатов использована степень лечебного патоморфоза по TRG, которая определялась 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. Приведены Топ 10 генов из обеих групп, уровень экспрессии которых различался максимально.

Четвертая глава посвящена анализу клинического значения предикторов неблагоприятного результата хирургического этапа лечения: проведение неoadьювантной химиолучевой терапии, мужской пол пациента, возраст более 60 лет, индексе 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. При этом неблагоприятным результатом считалось развитие у пациента осложнений в периоперационном периоде, в том числе несостоятельности швов анастомоза. Все осложнения были разделены на группы в соответствии с классификацией Clavien—Dindo—Strasberg. Статистический анализ полученных данных позволил автору сделать заключение о возможности применения в качестве предикторов неблагоприятного течения периоперационного периода факта проведения на

неoadьювантном этапе химиолучевой терапии, наличия анатомических факторов риска, мужского пола, вынужденной мобилизации селезеночного изгиба толстой кишки, а также интраоперационной перфорации прямой кишки.

Пятая глава посвящена изучению значимости клинических, молекулярно-генетических и инструментальных предикторов на итоговый результат лечения. В качестве индикаторов благоприятного или неблагоприятного результата лечения выступали выживаемость пациентов, функциональные результаты и уровень качества жизни больных. Среди предикторов рассматривались микросателлитная нестабильность, полиморфизм изученных на неoadьювантном этапе генов, уровень экспрессии генов, степень изменений показателей ЭМГ и УЗИ промежности, наличие интраоперационных осложнений. Статистический анализ продемонстрировал, что наиболее высокой информативностью (по результатам кластерного анализа) обладает комбинация, состоящая из генов ZDHHC11, MIR4432HG, GZMB и CXCL11, уровень экспрессии которых может быть использован в качестве предиктора неблагоприятного результата лечения при раке толстой кишки. Наличие интраоперационных осложнений оказались важным предиктором неблагоприятного результата лечения больных раком прямой кишки с точки зрения увеличения частоты развития послеоперационных осложнений, а также достоверно снижая показатели общей выживаемости данной категории больных. Снижение показателей, полученных при УЗИ и ЭМГ промежности после проведенной химиолучевой терапии на 20% и более, оказались клинически значимым предиктором неблагоприятного итогового результата лечения больных раком прямой кишки с позиции функциональных результатов и уровня качества жизни.

Заключение подводит итоги проведенного исследования, проводится обсуждение полученных результатов с позиции врача клинициста.

Выводы соответствуют задачам исследования, логично вытекают из полученных результатов, четко сформулированы, обоснованы и констатируют достижение цели исследования, поставленной автором.

Практические рекомендации представлены в доступной форме. Их применение в практическом здравоохранении позволит индивидуализировать тактику лечения больных ЗНО прямой кишки с целью достижения положительных результатов.

Автореферат соответствует содержанию диссертационной работы, раскрывает ее основную мысль, достаточно полно обосновывает выводы и практические рекомендации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

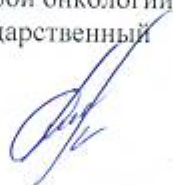
Дизайн исследования, клиническая характеристика, методы диагностики и статистические методы обработки результатов, показанные в соответствующих разделах дают полное представление о выполненном диссертационном исследовании, на достаточном методическом уровне. Встречаются отдельные стилистические погрешности, не искажающие сути работы и не умоляющие в целом хорошего впечатления о ней.

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
(14.00.27 – Хирургия, 14.00.14 - Онкология),
профессор, заведующий кафедрой онкологии
ФГБОУ ВО «Смоленский государственный
медицинский университет»
Минздрава России



Соловьев Владимир Иванович

Согласен на обработку персональных данных. «05 марта 2024 года»
Подпись д.м.н., профессора В.И.Соловьева «заверяю»
Ученый секретарь Ученого совета
ФГБОУ ВО СГМУ МЗ России,
заведующий кафедрой анестезиологии и
реаниматологии с курсом ДПО
доцент



В.С. Петров
«05 марта 2024 года»

214019, Смоленская область, г. Смоленск,
улица Крупской, дом 28
8 (4812) 55-02-75
adm@smolgmu.ru

