

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора,  
заведующего кафедрой онкологии и лучевой терапии  
ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России  
**Тер-Ованесова Михаила Дмитриевича**

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*

В настоящее время клинические рекомендации определяют стратегию лечения пациентов с раком прямой кишки. В зависимости от стадии опухолевого процесса, местной распространенности опухоли, ее топики, показателей функционирования основных систем организма можно выстроить план лечебных мероприятий, которые включают в себя хирургическое вмешательство, лучевую и лекарственную терапию. В ряде случаев применяется комплексный подход, и тогда важным оказывается правильная последовательность всех трех методов противоопухолевого воздействия. Перед клиницистом стоит необходимость индивидуально подходить к каждому клиническому случаю, исходя из прогнозирования эффективности запланированных мероприятий на каждом этапе лечения. В такой ситуации только опираясь на клинически значимые предикторы благоприятного результата можно сделать правильный выбор в пользу того или иного подхода в лечении данной группы онкологических пациентов. На вооружении у онкологов сегодня не много таких предикторов, что делает поиск новых, а также изучение их эффективности в отношении прогнозирования результата на разных этапах лечения больных раком прямой кишки чрезвычайно актуальной задачей. Её решение позволит с одной стороны выбрать наиболее эффективные методы противоопухолевого воздействия, а с другой – избежать малоэффективных в каждом конкретном

случае. Это еще один шаг как в сторону персонификации, так и на пути к оптимизации расходов на лечение данной группы пациентов.

***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 определению клинического значения ряда предикторов благоприятного и неблагоприятного результата на разных этапах лечения больных раком прямой кишки.

Исследование разделено на два этапа. Первый включал в себя ретроспективный анализ данных медицинской документации пациентов, которые были обследованы и пролечены 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 неоадьювантной ХЛТ или ЛТ у больных с I – III стадией опухолевого процесса и/или выполненная радикальная операция в объеме передней резекции прямой кишки, брюшно-анальной резекции или брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки. Второй (проспективный) этап заключался в определении у пациентов полиморфизма ряда генов и изучение экспрессионного профиля опухоли с помощью метода микрочипового анализа, включавшего в себя данные об экспрессии 26083 генов. После каждого этапа лечения проводилась оценка эффективности противоопухолевого воздействия и оценивалась взаимосвязь между рядом клинических, инструментальных и молекулярно-генетических факторов и полученным благоприятным или неблагоприятным результатом. Достоверность представленных в диссертационной работе результатов, основана на большом объеме клинического материала и данных статистической обработки результатов молекулярно-генетических исследований с использованием кластерного анализа. Научные положения,

выводы и практические рекомендации полностью обоснованы. Сформулированные научные положения подтверждаются комплексным анализом полученных данных с применением современных, адекватных методик статистической обработки, основные результаты прошли апробацию на научных конференциях и съездах, опубликованы в научных журналах, в том числе входящих в базу данных Scopus и рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук.

### *Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов*

Научная новизна диссертационного исследования Мерцалова С.А. заключается в: изучении влияния полиморфизма генов на непосредственный и отдаленный результаты лечения при раке прямой кишки; определении 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; выявлении комбинации, состоящей 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; изучении возможности прогнозирования развития функциональных нарушений и уровня качества жизни больных после радикального лечения рака прямой кишки на основании данных предоперационных ЭМГ и УЗИ. Так же по результатам работы получено 4 патента на изобретение и полезные модели: в том числе для прогнозирования эффективности неоадьювантного этапа лечения больных раком прямой кишки, прогнозирования функциональных нарушений замыкательного аппарата прямой кишки, и два хирургических устройства, которые применяются 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 и следующих глав: материалы и методы, предикторы эффективности неоадьювантного этапа лечения, предикторы эффективности хирургического этапа лечения, предикторы благоприятного и неблагоприятного итогового результата лечения, а также заключения, выводов, практических рекомендаций и 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.

**Введении** отражает актуальность и степень разработанности темы исследования. В этой части работы сформулированы цель и задачи исследования, его научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности полученных результатов, а также данные об апробации результатов и их внедрении в практику и учебный процесс.

**Первая глава** представляет собой обзор литературы, посвященный актуальному сегодня подходу 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 категории пациентов. В обзор включено значительное количество как отечественных, так и зарубежных работ, в том числе большое количество метаанализов, что позволило определить нерешенные в данном направлении вопросы и дополнительно подчеркнуть актуальность диссертационного исследования.

**Вторая глава** содержит описание материалов и методов исследования. Подробно описан дизайн исследования, в которое вошло 435 пациентов. Четко определены 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 предикторов благоприятного и неблагоприятного результатов каждого этапа. Особенно подробно описаны методики молекулярно-генетических исследований, а также отражены особенности проводимых хирургических вмешательств с применением оригинальных запатентованных устройств, предложенный способ профилактики развития осложнений в послеоперационном периоде, а также способ прогнозирования функциональных нарушений у пациентов. Дана характеристика каждому лечебному этапу. Описаны методы статистической обработки полученных результатов.

**Третья глава** посвящена изучению предикторов эффективности неoadьювантного этапа лечения больных раком прямой кишки. В качестве изучаемых предикторов выбраны уровень микросателлитной нестабильности и полиморфные варианты десяти генов: *XPD (Lis751Gln)*, *EGFR (A2073T)*, *MTHFR (Ala222Val)*, *XRCC1 (Arg194Trp)*, *VEGF (C654G)*, *XRCC1 (Arg399Gln)*, *P53(Pro47Ser)*, *TNF (G308A)*, *CHEK2 (Ile157Thr)*, *MMP1 (1607 1G/2G)*. Индикатором благоприятного и неблагоприятного результата

выбрана степень лечебного патоморфоза, определенного 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, которые достоверно отличались по уровню экспрессии в здоровой и опухолевой ткани.

**Четвертая глава** посвящена изучению предикторов эффективности хирургического этапа лечения. Индикатором неблагоприятного и благоприятного результата рассматривалось наличие или отсутствие периоперационных осложнений. В качестве предикторов изучались: проведение неoadьювантной 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 факторам, повышающим риск развития несостоятельности швов анастомоза. Получены статистически значимые данные о возможности применения в качестве предикторов неблагоприятного течения периоперационного периода неoadьювантной химиолучевой терапии, анатомических факторов риска, мужского пола, вынужденной мобилизации селезеночного изгиба толстой кишки и интраоперационной перфорация прямой кишки.

**Пятая глава** посвящена изучению влияния клинических, молекулярно-генетических и инструментальных факторов на итоговый результат лечения. В качестве индикаторных показателей использованы выживаемость, функциональные результаты и качество жизни больных. В качестве предикторов благоприятного и неблагоприятного результата изучены микросателлитная нестабильность, полиморфизм изученных на неoadьювантном этапе генов, уровень экспрессии генов по данным микрочипового анализа, степень изменений показателей ЭМГ и УЗИ

промежности, наличие или отсутствие интраоперационных осложнений. Автор продемонстрировал, что наиболее высокой статистически значимой информативностью, по результату кластерного анализа, 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 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 итогового результата лечения больных раком прямой кишки с позиции функциональных результатов и качества жизни.

**В заключении** проводится подробный анализ полученных результатов, сравнение с результатами, приведенными ранее другими исследователями, подтверждается обоснованность целей и задач исследования.

Список литературы оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ и отражает современное состояние проблемы, изученной в диссертационном исследовании.

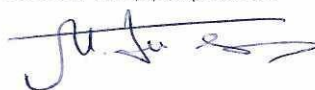
Автореферат соответствует содержанию диссертационной работы, полностью раскрывает ее основную идею, выводы и написан в соответствии со всеми требованиями, которые предъявляются к авторефератам.

### ***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  
(14.01.14 – Онкология), профессор,  
заведующий кафедрой  
онкологии и лучевой терапии  
ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»  
Минздрава России



М.Д. Тер-Ованесов

Подпись руки профессора Тер-Ованесова М.Д. заверяю  
Секретарь Ученого Совета  
ФГБОУ ВО «Российский Университет Медицины»  
Минздрава России  
Доктор Медицинских Наук



Ю.А. Васюк

« 1 » марта 2024

127994, ГСП-4, г. Москва, Рахмановский пер, д. 3  
8(495) 627-24-00  
[info@minzdrav.gov.ru](mailto:info@minzdrav.gov.ru)