

Проректор
по научно-инновационной деятельности
ФГБОУ ВО «Воронежский государственный
медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»

Министерства здравоохранения
Российской Федерации
д.м.н., профессор
А.В. Будневский

26 февраля 2024 года

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы Мерцалова Сергея Александровича «Клиническое значение предикторов благоприятного и неблагоприятного результата на разных этапах лечения больных раком прямой кишки», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6 Онкология, лучевая терапия.

Актуальность темы выполненной работы

Проблема выбора правильной лечебной тактики при раке прямой кишки остается актуальной в настоящее время. Несмотря на значительные достижения в области ранней диагностики данной патологии программы скрининга колоректального рака не имеют широкого охвата населения, что отрицательно сказывается на частоте выявления данной патологии на ранних стадиях. В большинстве случаев клиницисты вынуждены применять все возможные методы противоопухолевого воздействия, что не только значительно увеличивает сроки лечения, но и грозит пациенту возникновением дополнительных осложнений, увеличивает затраты на каждого больного. В таких условиях оптимизация стратегии лечения возможна за счет индивидуализации подхода к выбору методов

противоопухолевой терапии, которых при раке прямой кишки три – хирургическое вмешательство, лучевая терапия и лекарственное лечение. В последние годы все большее распространение получает философия тотальной неоадьювантной терапии, при которой как облучение, так и полихимиотерапия назначаются в неоадьювантном режиме. Такой подход позволяет в ряде случаев избежать хирургического вмешательства (при возникновении полного лечебного патоморфоза в опухоли). С другой стороны, у некоторых пациентов со слабым ответом опухоли на предоперационное воздействие лишь увеличивается время ожидания хирургического этапа лечения, что может привести к неблагоприятным последствиям. На онкоконсилиуме перед мультидисциплинарной командой стоит задача выбора тактики для конкретного пациента, а значит чрезвычайно важно иметь возможность прогнозировать эффективность запланированных лечебных мероприятий не только на основании стадии процесса и локализации опухоли, но и на основании более глубоких знаний об опухоли и пациенте. В этом разрезе, важным является определение факторов (как клинических, так и молекулярно-генетических), связанных с эффективностью различных методов противоопухолевых воздействий. Их определение поможет не только отказаться от применения малоэффективных у данного пациента методов противоопухолевой терапии, избежав тем самым развития осложнений и снизив затраты на лечение, но и, в ряде случаев, применить дополнительные меры профилактики неблагоприятных явлений. Для другой категории больных такой подход позволит интенсифицировать мероприятия противоопухолевой терапии, рассчитывая на их высокую эффективность.

Таким образом, поиск новых предикторов благоприятного и неблагоприятного результата на разных этапах лечения больных раком прямой кишки, а также оценка их клинической значимости в отношении ответа на лечение, итогового прогноза и функционального результата является чрезвычайно актуальной и важной задачей современной онкологии,

на решение которой было направлено диссертационное исследование Мерцалова Сергея Александровича. Значение данной работы определяется новым вкладом в теорию и практику медицины, в частности онкологии.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства.

Диссертация Мерцалова Сергея Александровича на тему «Клиническое значение предикторов благоприятного и неблагоприятного результата на разных этапах лечения больных раком прямой кишки» выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ кафедры онкологии с курсом анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Новизна исследования и полученных результатов

Диссертационная работа выполнена в соответствии с принципами доказательной медицины. В результате исследования 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 которых входят в состав терминов “phosphorus metabolic process”, “transport”, “establishment of localization”, “multicellular organismal process” и “small molecule binding”, которые впервые 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.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов.

Полученные результаты имеют большое научное и практическое значение.

Произведена оценка эффективности применения клинических показателей в качестве предикторов благоприятного и неблагоприятного результата на различных этапах лечения рака прямой кишки. Изучено влияние уровня микросателлитной нестабильности на ответ опухоли на неоадьювантное лечение и результаты выживаемости больных раком прямой кишки. Показана возможность использования данных о полиморфизме генов MMP1, TNF и XRCC1 для прогнозирования результатов лечения больных раком прямой кишки. Выявлено различие профиля экспрессии генов в здоровой и опухолевой ткани с применением технологии экспрессионного микрочипового анализа у пациентов с раком прямой кишки. Изучено влияние экспрессионного профиля опухоли на прогноз при раке прямой кишки. Произведена оценка влияния неблагоприятного результата хирургического этапа лечения на прогноз при раке прямой кишки. Показана возможность применения УЗИ и электромиографии замыкательного аппарата прямой кишки для прогнозирования функциональных нарушений и качества жизни больных после радикального лечения рака прямой кишки.

Данные исследования внедрены в практику работы отделений ГБУ РО ОКОД (Рязань), используются в учебном процессе на кафедре онкологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (Рязань), на кафедре онкологии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России (Смоленск), кафедре онкологии с

гематологией ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России (Ярославль), кафедре хирургии и онкологии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России (Саратов).

Личный вклад автора

Автором лично определено направление исследования, сформулированы цели и задачи, разработан дизайн исследования, выбраны методы для его реализации. Исследователем самостоятельно проведен отбор пациентов, собраны анамнестические данные, определены клинико-диагностические исследования, осуществлено наблюдение больных в динамике. Автор самостоятельно обработал полученные клинические данные, провел статистическую обработку, анализ, обобщение результатов исследований, а также сравнил выводы собственной работы с имеющимися в литературе данными и изложил результаты исследования в тексте диссертации. Автором лично проанализированы, систематизированы и статистически обработаны результаты анализа диагностики и лечения пациентов. Автором лично проведена большая часть клинических наблюдений, комплексное обследование и лечение (включая предоперационную подготовку, многие из оперативных вмешательств, послеоперационный период). Таким образом, вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии во всех этапах исследования от постановки цели и задач до обсуждения результатов, и формулировки выводов.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

Результаты диссертационной работы Мерцалова С.А. могут быть внедрены в клиническую практику онкологических отделений, занимающихся лечением больных раком прямой кишки, включены в программу обучения врачей по направлениям «Лечебное дело», в программы обучения аспирантов, ординаторов, врачей на циклах профессиональной

переподготовки, повышения квалификации и тематического усовершенствования в постдипломном образовании по профилю «Онкология». По теме диссертации целесообразно издать методические рекомендации.

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.

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

Проведенное диссертационное исследование включило в себя тщательный, всесторонний анализ данных 435 пациентов, которые проходили обследование и лечение в ГБУ РО ОКОД в период с 2014 по 2022 год. Методологически можно выделить два основных этапа работы: ретроспективный и проспективный. На первом этапе проведен анализ данных медицинской документации пациентов. Критериями включения в исследование были: наличие у пациента верифицированной аденокарциномы прямой кишки и ректосигмоидного перехода, заверченный курс неoadьювантной 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. На втором этапе проводилась оценка полиморфизма генов пациентов и определение уровня экспрессии

26083 генов в опухолевой и здоровой ткани методом микрочипового анализа. После каждого этапа лечения проводилась оценка эффективности проведенных методов противоопухолевого воздействия и оценивалась взаимосвязь между рядом клинических, инструментальных и молекулярно-генетических факторов и полученным благоприятным или неблагоприятным результатом (предоперационный, хирургический и итоговый).

Диссертационная работа построена по классической схеме и состоит из введения, обзора литературы, 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 страницах, иллюстрирована 67 рисунками, содержит 35 таблиц. Список литературы включает 304 источника, из них 99 отечественных и 205 зарубежных.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов, рекомендаций, представленных в диссертационной работе, основаны на большом объеме клинического материала и данных статистической обработки результатов молекулярно-генетических исследований, которые включали в себя кластерный анализ.

Выводы соответствуют поставленным задачам, научно обоснованы, логично вытекают из полученных результатов, что позволяет использовать их в практическом здравоохранении при определении тактики лечения пациентов с раком прямой кишки.

Таким образом, можно утверждать о высокой степени достоверности и обоснованности результатов исследования.

Заключение

Диссертационная работа 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, 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.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры онкологии, протокол №7 от 19.02.2024 года.

Заведующий кафедрой онкологии
ФГБОУ ВО «Воронежский государственный
медицинский университет им.Н.Н.Бурденко»
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор
(14.01.12 – Онкология)



Иван Петрович Мошуров

394036, г. Воронеж, улица Студенческая, д. 10
+7 (495) 627-24-00
info@rosminzdrav.ru

