

УТВЕРЖДАЮ

директор Федерального государственного
бюджетного научного учреждения «Томский
национальный исследовательский медицинский
центр Российской академии наук», доктор
биологических наук, профессор, академик РАН

Степанов В.А.

«01» 10 2024 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

**федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук» о научно-практической значимости
диссертационной работы Лукмонова Саидрахима Нодировича на тему
«Оптимальная тактика лечения больных резектабельным раком
верхнеампулярного отдела прямой кишки», представленной к
официальной защите на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальности**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки)

Актуальность темы диссертации

Лечение местнораспространенного рака прямой кишки (РПК) основано на мультимодальном подходе, включающем лучевую терапию, химиотерапию с последующей радикальной операцией с тотальной или частичной мезоректумэктомией. В настоящее время тактика лечения при РПК с поражением ниже- и среднеампулярного отделов органа стандартизирована, в большинстве случаев больные с этим диагнозом получают неоадьювантную, лучевую или химиолучевую терапию, тогда как алгоритм лечения рака верхнеампулярного отдела прямой кишки (РВАПК) остается предметом активного обсуждения. Оценке эффективности комбинированного лечения с применением технологий неоадьювантной терапии у больных раком

верхнеампулярного отдела прямой кишки посвящено небольшое количество публикаций как отечественных, так и зарубежных авторов.

В большинстве ретроспективных исследований сравниваются отдаленные результаты лечения, при этом в них группу больных раком верхнеампулярного отдела прямой кишки объединяли либо с группой пациентов, страдающих раком сигмовидной кишки, либо со злокачественными новообразованиями других отделов прямой кишки. Это сравнение можно считать неуместным, в связи с чем, вопрос о необходимости неоадьювантной терапии при РПК с поражением верхнеампулярного отдела остаётся нерешённым. Во многом, это связано и с анатомическими особенностями данной локализации злокачественного процесса, восходящим путём кровоснабжения, отсутствием лимфогематогенной связи с органами малого таза, что дает возможность относить (РВАПК) к опухолям ободочной кишки и позволяет выполнять радикальные операции, соблюдая все принципы хирургической абластики. Неоадьювантная химиотерапия (НАХТ) является потенциальной альтернативой химиолучевой терапии у больных раком прямой кишки, метод позволяет провести раннюю профилактику отдаленного метастазирования. В рекомендациях ESMO на выбор предлагается как хирургическое лечение, так и предоперационная лучевая терапия РОД 5 Гр, СОД 25 Гр. Однако, по данным одного из крупнейших рандомизированных исследований значимых различий в частоте рецидивов у больных раком верхнеампулярного отдела прямой кишки не получено, даже в эпоху широкого использования хирургических принципов мезоректумэктомии, при которой возвраты заболевания наблюдались у 8% больных, получавших предоперационную лучевую терапию и у 12% пациентов, перенесших только радикальную операцию ($p=0,3$).

В настоящее время НАХТ является ключевым компонентом комбинированных методов лечения при большинстве видов злокачественных новообразований, не исключая рак верхнеампулярного отдела прямой кишки. Задачи НАХТ состоят в увеличении доли R0 резекций, как можно более

раннем воздействии на микрометастазы для уменьшения частоты быстрого прогрессирования, в отборе пациентов, опухоль которых чувствительна к химиотерапии, для планирования корректной адъювантной химиотерапии. Современные методы лечения рака верхнеампулярного отдела прямой кишки с применением неадъювантной химиотерапии привлекают внимание клиницистов, в том числе, и в связи с более низкой вероятностью развития поздних осложнений. Наиболее эффективная и безопасная схема химиотерапии при раке прямой кишки – комбинация оксалиплатина и капецитабина, которая может явиться альтернативой предоперационному облучению. Таким образом, выбор объёма комбинированного лечения рака верхнеампулярного отдела прямой кишки остается нерешенной проблемой. Преимущества лучевой терапии, доказанной при локализации опухоли в других отделах прямой кишки, могут не реализоваться при раке верхнеампулярного отдела прямой кишки в связи с рядом анатомических особенностей. Несмотря на то, что лучевая терапия долгое время являлась стандартом лечения, ее роль в повышении ключевого показателя – общей выживаемости (ОВ), остается спорной, а ценность снижения риска местного рецидива без влияния на ОВ вызывает возражения.

В связи с вышеизложенным, исследование, цель которого разработать оптимальную стратегию лечения резектабельного рака верхнеампулярного отдела прямой кишки, безусловно является актуальным. Представленная на рецензию кандидатская диссертация Саидрахима Нодировича Лукмонова, отражает современный взгляд на проблему лечения больных резектабельным раком верхнеампулярного отдела прямой кишки и основана на анализе крупнейшего в России клинического опыта.

Научная новизна исследования, практическая значимость полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа С.Н. Лукмонова основана на большом клиническом материале, в анализ включены результаты лечения и динамического мониторинга 331 больного резектабельным раком верхнеампулярного отдела прямой кишки из 3-х крупных онкологических центров России. Впервые в отечественной науке проведен анализ эффективности и переносимости предоперационной химиотерапии, короткого курса лучевой терапии 5×5 Гр, а также непосредственных и отдаленных результатов хирургического этапа после неoadъювантной терапии при резектабельном раке верхнеампулярного отдела прямой кишки. Выводы, полученные в результате исследования, позволили разработать рекомендации по применению комбинированного подхода в лечении больных резектабельным раком верхнеампулярного отдела прямой кишки и сформулировать алгоритм неoadъювантного лечения больных резектабельным раком верхнеампулярного отдела прямой кишки с учетом различных клинических характеристик.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Полученные результаты, выводы, положения, практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы имеют научную и практическую значимость. Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия («медицинские науки») и направлению исследований п. 10. «Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов». Автором доказано, что неoadъювантная химиотерапия без рутинного применения короткого курса лучевой терапии по схеме 5×5 Гр с отсроченным радикальным хирургическим вмешательством является безопасным методом лечения резектабельного рака верхнеампулярного отдела прямой кишки. Предложенный подход позволяет избежать постлучевых осложнений со стороны органов малого таза.

В диссертации изучены подробно непосредственные и отдаленные результаты резектабельного рака вернеампулярного отдела прямой кишки в зависимости от проведения комбинированного метода лечения и без него. Результаты исследования могут быть использованы при определении оптимальной тактики комбинированного и хирургического лечения данной категории онкологических больных.

Результаты научной работы внедрены в практику НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с перспективой применения в других специализированных медицинских учреждениях, занимающихся лечением подобных пациентов.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Представленные в диссертационной работе выводы и практические рекомендации направлены на повышение диагностики, лечения и определения прогноза больных резектабельным раком верхнеампулярного отдела прямой кишки. Результаты исследования могут быть использованы в практической работе врачей-онкологов специализированных онкологических лечебно-профилактических учреждениях, а также в учебном процессе на кафедрах онкологии в постдипломном образовании с целью совершенствования качества подготовки специалистов.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, посвященной изучаемой теме, создана база данных, разработан дизайн исследования, проведена статистическая обработка данных, интерпретация полученных результатов и оформление диссертационной работы.

Общая характеристика диссертационной работы, ее завершенность, степень обоснованности положений и выводов диссертации

Диссертационная работа характеризуется единством, логической последовательностью изложения, обоснованным выбором цели и задач научного исследования. Диссертация изложена по традиционному плану, представлена на 138 страницах машинописного текста, написана в традиционной форме, состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, списка сокращений и списка литературы из 148 наименований отечественных и зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 38 таблицами и 29 рисунками.

Во введении автор обосновывает актуальность проводимого исследования, определяет цель работы и формулирует 5 задач, научную новизну и научно-практическую значимость работы. Поставленные задачи соответствуют цели исследования.

В главе I, представляющей собой обзор литературы, диссертантом продемонстрирован анализ современных публикаций по исследуемой проблеме. В обзоре широко представлены особенности предоперационного лечения пациентов с верхнеампулярным раком прямой кишки. Последовательно обозначается проблема отсутствия исследований с высоким уровнем доказательности, посвящённых данной тематике, раскрываются достоинства и недостатки дистанционной лучевой терапии, неоадьювантной химиотерапии и хирургического лечения без неоадьювантного лечения. Автор демонстрирует широкий кругозор и отличное знание исследуемой проблемы.

Глава II «Материал и методы» традиционно представляет структуру и объем выполненных исследований. В исследование включены данные историй болезни 331 пациента с резектабельным раком верхнеампулярного отдела прямой кишки, которые распределены на 3 репрезентативные группы: группа лучевой терапии, неоадьювантной химиотерапии и хирургического лечения. Интересной особенностью является наличие одной первичной конечной точки и двух статистических гипотез: преимущества

неoadьювантного лечения над хирургическим и равноэффективности неoadьювантных лучевой и химиотерапии. Автором проведен тщательный клинико-инструментальный анализ с использованием современных диагностических методов исследования. Полученные результаты, выводы и практические рекомендации, содержащиеся в диссертации, научно обоснованы и достоверны. Обработка результатов исследования проведена с использованием современных методов статистического анализа.

В главах III, IV и V обсуждаются собственные результаты исследования. Автором проведен анализ сравнения групп неoadьювантных лучевой и химиотерапии, хирургического лечения без неoadьювантной терапии и с неoadьювантной лучевой терапией, хирургического лечения без неoadьювантной терапии и с неoadьювантной химиотерапией. Результаты данных глав говорят об отсутствии преимуществ методов неoadьювантного лечения друг перед другом в рамках системного и локального контроля болезни. Итогом проделанной работы явился клинико-диагностический алгоритм, в котором четко определены выбора оптимального метода лечения при резектабельном раке верхнеампулярного отдела прямой кишки.

Выводы отражают основные результаты диссертационной работы. Полученные результаты, содержащиеся в диссертации, научно обоснованы и достоверны. Обоснованность научных результатов подтверждается корректной статистической обработкой с использованием пакета прикладных современных программ для количественного и качественного анализа. Выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы результатом анализа полученных данных, они вытекают из содержания работы и содержат решение поставленных перед исследователем задач. Исследование носит самостоятельный и заверченный характер.

По материалам диссертации опубликованы 2 печатные работы в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата наук. Автореферат и научные

публикации отражают основное содержание работы, раскрывают положения, выносимые на защиту.

Замечания по диссертации

Диссертационная работа С.Н. Лукмонова написана в классическом стиле, материал грамотно систематизирован, результаты собственных исследований хорошо изложены и проиллюстрированы. Результаты исследования свидетельствуют о решении поставленных задач, выводы логичны, практические рекомендации обоснованы. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет.

Заключение

Диссертационная работа Саидрахима Нодировича Лукмонова на тему «Оптимальная тактики лечения больных резектабельным раком верхнеампулярного отдела прямой кишки», является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной задачи современной онкопроктологии, заключающиеся в разработке рекомендаций по применению комбинированного подхода в лечении больных верхнеампулярного отдела прямой кишки, имеющей важное значение для развития клинической онкологии.

По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости диссертация Саидрахима Нодировича Лукмонова полностью соответствует всем требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 20 марта 2021 года № 426, от 11 сентября 2021 года № 1539, от 26 октября 2023г. №1786, от 25 января 2024 г. №62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата

наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Отзыв на диссертацию Лукмонова Саидрахима Нодировича «Оптимальная тактики лечения больных резектабельным раком верхнеампулярного отдела прямой кишки», обсужден и одобрен на совместном заседании отделений абдоминальной онкологии, лучевой терапии и химиотерапии Научно-исследовательского института онкологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», протокол заседания № 5 от «1» октября 2024 г.

Заведующий отделением абдоминальной онкологии
Томского НИМЦ,
д.м.н., профессор
«01» октября 2024 г.

 Афанасьев Сергей Геннадьевич

Подпись профессора Афанасьева Сергея Геннадьевича
«ЗАВЕРЯЮ»:
Ученый секретарь Томского НИМЦ,
к.б.н.


 Хитринская Ирина Юрьевна

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Адрес: 634009, г. Томск, ул. Набережная реки Ушайки, д. 10

телефон: 8-(3822) 51-10-39, e-mail: center@tnimc.ru, www.tnimc.ru