

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Правосудова Игоря Витальевича на диссертационную работу Кузьмичева Дмитрия Владимировича на тему «Современная стратегия комплексного лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Актуальность темы исследования

Проблема выбора наиболее эффективного метода лечения пациентов местнораспространенным раком прямой кишки продолжает оставаться актуальной во всем мире. Данное обстоятельство связано с высоким уровнем смертности данной категории больных. В 2018 году в России зарегистрировано 30969 новых случаев рака прямой кишки, что на 1051 случай больше, чем в 2017 году. Прирост заболеваемости составил 3,5%. Смертность от рака прямой кишки в 2018 году составила 16289 новых случаев (Каприн А.Д., 2018). Большинство авторов исследований связывают высокий уровень смертности с длительным бессимптомным течением заболевания, поздней диагностикой и, как следствие, наличием значительного количества местнораспространенных форм рака, при которых выполнение только хирургического вмешательства приводит к высокой частоте местных рецидивов и системного прогрессирования. Следуя общей тенденции развития хирургической науки, онкологическая проктология столкнулась с проблемой отсутствия весомых успехов в улучшении выживаемости больных местнораспространенным раком прямой кишки. Эти факты явились предпосылкой для разработки и внедрения в клиническую практику комбинированных и комплексных программ лечения.

В этой связи одним из передовых направлений лечения на сегодняшний день является разработка и внедрение в клиническую практику новых программ комплексной терапии, что подчеркивает актуальность данной работы.

Задачи, которые поставил перед собой автор, сформулированы четко, логично и позволяют достичь цели исследования.

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

Диссертация Кузьмичева Дмитрия Владимировича отражает современный взгляд на лечение больных местнораспространенным раком прямой кишки, направленный не только на увеличение продолжительности их жизни, но и ее качества. Представленные в работе теоретические положения, выводы и методические подходы основаны на тщательном анализе данных результатов лечения 653 больных местнораспространенным раком прямой кишки. Представленный объем материала, его качество, примененные методы анализа данных являются достаточными для решения поставленных задач, обеспечивают достоверность результатов исследования и выводов.

Статистическая обработка данных исследования была проведена в соответствии с принципами доказательной медицины, подтверждена не только стандартизацией сравниваемых групп, но и обоснованным выбором методов статистической обработки данных. Это привело к возможности выявить существующий уровень статистической значимости выявленных межгрупповых различий по исследуемым показателям эффективности лечения.

Научная новизна и практическая значимость

Новизна диссертационного исследования Д.В. Кузьмичева определяется тем, что автором на основе изучения традиционных и современных подходов к лечению больных местнораспространенным раком прямой кишки обоснована целесообразность интенсификации неоадьювантной терапии. Исследованные варианты (консолидирующая химиотерапия и «сэндвич» лечение), а также количество курсов неоадьювантной химиотерапии позволили сформулировать оптимальную комплексную стратегию лечения, объединившую в неоадьювантном режиме химиолучевую терапию и четыре цикла консолидирующей химиотерапии в режиме CapOx. Продемонстрирована безопасность новой комплексной программы и показано, что разработанная

стратегия позволяет статистически достоверно улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки. Доказано прогностическое влияние полного патологического регресса опухоли на частоту местных рецидивов, отдаленных метастазов, а также на безрецидивную выживаемость.

Большой научно-практический интерес вызывает проведенный автором анализ отдаленных результатов лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки. Полученные в исследовании данные имеют несомненное практическое значение, поскольку на их основании определена стратегия лечения данной категории больных.

Сформулированная в работе комплексная стратегия лечения внедрена в ежедневную практику отделения колопроктологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России с перспективой применения в специализированных медицинских учреждениях, занимающихся лечением колоректального рака, в качестве приоритетного метода лечения.

Достоверность и обоснованность полученных результатов и выводов

Представленное на защиту исследование является законченным самостоятельным научным трудом. Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне с использованием большого арсенала современных необходимых методов исследования и отличается высоким качеством и скрупулезностью в наборе клинического материала. Количество больных (653) достаточно для получения статистически значимых результатов. При их анализе использованы современные статистические методы.

Данным исследованием автор задает высокие стандарты обработки полученных данных. При этом методология и качество статистической обработки не вызывает никаких нареканий. Внутреннее единство работы прослеживается во всех ее разделах, начиная от формулировки актуальности, цели и задач исследования и заканчивая выводами, которые полностью соответствуют задачам,

закономерно вытекают из результатов работы и обозначают достижение её цели, соответствуют полученным результатам и положениям, выносимым на защиту.

Структура работы. Содержание диссертации. Основные результаты.

Диссертационная работа написана в классическом стиле, изложена на 253 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственного материала, заключения, выводов и списка литературы. Для удобства восприятия материала все данные по характеристике больных и сравнительному анализу эффективности различных вариантов лечения в изучаемых группах представлены 89 таблицами и 30 рисунками. Литературный список состоит из 329 наименований, из них 38 источников отечественных авторов, 291 – зарубежных.

Во введении показана актуальность данного исследования, сформулирована и обоснована основная цель исследования, а именно: повышение эффективности лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки путем разработки современной стратегии комплексной терапии. Для достижения цели было поставлено 7 задач, все они обоснованы и нашли свое отражение в выводах работы.

Глава I. Обзор литературы посвящен актуальным вопросам лечения местнораспространенного рака прямой кишки. Представлены исторические и современные данные о лечении данного заболевания. Освещены основные проблемы, связанные с эффективностью лечения. Изложенный в литературном обзоре материал свидетельствует об актуальности проблемы и обосновывает необходимость дальнейших исследований. Сведения, изложенные в данной главе, дают исчерпывающую информацию по изучаемому вопросу.

Глава 2 посвящена характеристике собственного материала. В этой главе автор подробно осветил особенности исследуемой и контрольных групп пациентов, методологию диагностики и лечения. В зависимости от вида терапии больные были разделены на 3 контрольные группы и 1 исследуемую группу. В этой главе диссертант тщательно анализирует группы по различным прогностическим факторам.

В главе 3 выполнена оценка непосредственных результатов лечения. Проведен анализ побочных эффектов в группах неoadьювантной терапии в зависимости от примененной методики лечения. В ходе исследования автором была показана хорошая переносимость и безопасность разработанной комплексной программы лечения.

Анализ частоты выраженности повреждения тканей опухоли продемонстрировал, что комбинация предоперационной химиолучевой терапии и химиотерапии существенно увеличивает частоту, как полного клинического, так и полного патологического регресса опухоли. Важно отметить, что в исследуемой группе число интегрированных циклов химиотерапии достоверно отражалось на частоте полного клинического и патологического регресса опухоли. Так при двух запланированных курсах лечения частота полного клинического регресса была ниже по сравнению с четырьмя циклами лечения.

Тщательный анализ результатов хирургического лечения показал, что неoadьювантная химиолучевая терапия в сочетании с дополнительными курсами химиотерапии не увеличивает частоту осложнений и летальных исходов в послеоперационном периоде. При этом разработанная автором методика комплексного лечения достоверно увеличивает частоту R0 резекций, сфинктеросохраняющих операций и органосохраняющего лечения, характеризующегося наиболее выгодными функциональными результатами и социально-психологической реабилитацией пациентов.

Глава 4 посвящена сравнительному анализу отдаленных результатов лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки.

Разработанная и внедренная в клинику комплексная стратегия лечения с использованием предоперационной химиолучевой терапией в сочетании с дополнительными последовательными курсами химиотерапии достоверно снижает частоту местных рецидивов и отдаленных метастазов.

Автором были выявлены различия в выживаемости отчетливо демонстрирующие, что предоперационная химиолучевая терапия в сочетании с

химиотерапией позволяет достоверно улучшить общую и безрецидивную выживаемость по сравнению с контрольными группами лечения.

В ходе исследования статистически доказано прогностическое влияние полного патологического регресса опухоли на частоту местных рецидивов и отдаленных метастазов, а также безрецидивную выживаемость.

Обсуждение результатов исследования позволило автору доказать эффективность предложенных методов лечения и сформулировать область их применения. Выводы и практические рекомендации аргументированы теоретическими положениями и достоверным статистическим анализом материала и логически вытекают из полученных автором результатов.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту, вытекают из результатов проведенного исследования, четко сформулированы.

Полученные в ходе исследования данные обработаны с использованием современных статистических методов и научно обоснованы.

По теме диссертации опубликовано 15 печатных научных работ, из них 14 работ в журналах, рекомендованных ВАК РФ и 1 патент РФ. Материалы, рассматриваемой диссертации неоднократно получали одобрение на международных и всероссийских конференциях и съездах.

Результаты работы рекомендованы для внедрения в работу лечебных центров, врачей-хирургов и онкологов, к использованию в учебном процессе образовательных учреждений медицинского профиля.

Таким образом, научная новизна исследования, степень достоверности и обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывают сомнений.

Автореферат и научные публикации по данной теме полностью отражают основное содержание диссертационной работы.

Принципиальных замечаний по основным положениям работы нет.

Однако хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

Весьма спорным является утверждение автора, что «с современных позиций лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки, адъювантная химиотерапия является основой лечебной тактики».

Не понятно, что имеет ввиду автор, говоря о том, что безрецидивная выживаемость характеризует только группу больных, достигших полной ремиссии. Известно, что этот показатель рассчитывается от даты радикального лечения до даты выявления рецидива.

Требует разъяснения термин «Клинико-морфологический патоморфоз».

Магнитно-резонансная томография должна выполняться не только до, но и после окончания лечения (ХЛТ).

При сомнительной возможности выполнения R0 резекции после ХЛТ автор предлагает проведение дополнительных курсов химиотерапии. Какова, по мнению автора, должна быть лечебная тактика, если и после этого сохраняется вероятность R1 резекции?

Какими методами определялся полный клинический регресс опухоли? Какова их чувствительность и специфичность?

Интервал между окончанием ХЛТ и оценкой степени регресса опухоли составил 7,4 недели, а после ХЛТ+СарОх – 15,1 недели. Возможно разница в частоте полных клинических регрессов определяется именно этим фактором.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Кузьмичева Дмитрия Владимировича на тему: «Современная стратегия комплексного лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки», является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальных проблем клинической онкологии.

По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости диссертация Кузьмичева Дмитрия Владимировича полностью соответствует всем требованиям «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 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

Даю согласие на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных в диссертационный совет Д001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Профессор Учебного отдела отделения аспирантуры и ординатуры

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

д.м.н., профессор



Правосудов И.В.

01.09.2020

Подпись профессора Правосудова И.В. «Заверяю»

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

к.б.н.



Киреева Г.С.

Адрес: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный,
ул. Ленинградская, дом 68
тел. (812) 439 95 15
e-mail: oncl@rion.spb.ru