

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Кузьмичева Дмитрия Владимировича на тему «Современная стратегия комплексного лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 — Онкология

Известно, что на протяжении последних десятилетий отмечается неуклонный рост заболеваемости злокачественными новообразованиями практически всех локализаций. В структуре онкологической заболеваемости рак прямой кишки в мире занимает одно из лидирующих мест. Относительно длительное бессимптомное течение в совокупности с поздней диагностикой заболевания характеризуется наличием значительного количества местнораспространенных форм. Выбор наиболее эффективного метода лечения местнораспространенного рака прямой кишки продолжает оставаться актуальным во всем мире.

Диссертация Кузьмичева Дмитрия Владимировича отражает современный взгляд на проблему лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки и посвящена разработке новой стратегии комплексной терапии, направленной на интенсификацию неoadьювантного компонента лечения. Несомненным достоинством представленной работы является достаточно большой клинический материал. Для решения поставленных в работе задач использован широкий арсенал современных методов статистической обработки.

Проведенные диссертантом исследования свидетельствуют о высокой степени научной новизны представленной диссертационной работы, и содержит новое решение актуальной проблемы, имеющей большое значение в клинической онкологии. Практическая значимость не вызывает сомнений.

Автореферат написан хорошим литературным языком, структурирован, хорошо оформлен и иллюстрирован в виде таблиц, рисунков, и дает адекватное

представление о проделанной работе.

По теме диссертации опубликовано 15 печатных научных работ, из них 14 работ в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ и 1 патент РФ.

Основные положения работы отражены в выводах, которые полностью соответствуют целям и задачам исследования.

Замечаний по оформлению автореферата нет.

Таким образом, автореферат Кузьмичева Д.В. полностью отражает содержание и основные результаты диссертационной работы, которая полностью соответствует 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.

Согласен 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.

Заведующий кафедрой онкологии ФДПО
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России,
д.м.н., профессор

Хайленко В.А.

25.08.2020

Подпись профессора Хайленко В.А. «Заверяю»

Ученый секретарь
д.м.н.



[Handwritten signature]

Милушкина О.Ю.

Почтовый адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1,
тел. 8(495)3241280,
E-mail: rsmu@rsmu.ru

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Кузьмичева Дмитрия Владимировича
«Современная стратегия комплексного лечения больных
местнораспространенным раком прямой кишки», представленной на соискание
ученой степени доктора медицинских наук по специальности
14.01.12 — Онкология

Рак прямой кишки в общей структуре онкологических заболеваний, согласно последним статистическим исследованиям, в РФ занимает одно из лидирующих мест, а по частоте вновь выявленных заболевших входит в первую пятерку. У большинства пациентов опухоль выявляется уже местнораспространенной, что существенно осложняет лечение и ухудшает течение опухолевого процесса.

Современная стратегия лечения пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки основана на совершенствовании методов и технологий хирургического лечения в комбинации с инновационными схемами лекарственной и лучевой терапии. На сегодняшний день программы комплексного лечения рака прямой кишки постоянно совершенствуются.

В связи с этим работа Кузьмичева Д.В., целью исследования которой явилось повышение эффективности лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки путем разработки новой стратегии комплексной терапии, представляется своевременной и актуальной.

Задачи исследования сформулированы четко и полностью соответствуют основным положениям и выводам, изложенным в работе. Методические приемы, использованные автором при выполнении диссертационного исследования, обосновывают его цели и задачи, выполнены на современном уровне с высокой доказательностью. Автором выполнен большой объем исследований, не вызывает сомнений достоверность полученных результатов.

Научная новизна исследования заключается в том, что впервые представлен большой клинический материал по мультифакторному анализу стандартных и новых схем лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки:

1. Обоснована целесообразность интенсификации неоадьювантной терапии;
2. Исследованы варианты (консолидирующая химиотерапия и «сэндвич» лечение) и количество курсов неоадьювантной химиотерапии;
3. Сформулирована оптимальная комплексная стратегия лечения, объединившая в неоадьювантном периоде химиолучевую терапию и четыре цикла химиотерапии в режиме CapOx на примере исследуемой группы;
4. Продемонстрирована безопасность новой комплексной стратегии лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки;
5. Показано, что разработанная стратегия лечения позволяет статистически аргументировано улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки в отличие от традиционных подходов лечения;
6. Статистически доказано прогностическое влияние полного лечебного патоморфоза в опухоли на показатели местных рецидивов, отдаленных метастазов.

Научно – практическая ценность исследования заключается в том, что представлена клинически апробированная новая высокоэффективная и безопасная стратегия комплексного лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки, показавшая улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения на основе анализа контрольных и исследуемой групп. Кроме того, сформулированная в работе комплексная стратегия лечения внедрена в ежедневную практику отделения колопроктологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России в качестве приоритетного метода лечения.

Все основные положения, выносимые на защиту соискателем, публиковались в печати (в том числе 14 статей в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 1 патент РФ), широко обсуждались на конференциях и съездах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: На основании вышеизложенного считаю, что диссертационная работа Кузьмичева Д.В. «Современная стратегия комплексного лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки» является законченным научным исследованием, содержит новое оригинальное решение сложной проблемы – лечение больных местнораспространенным раком прямой кишки. По актуальности, объему материала, новизне результатов, научной и практической значимости она соответствует требованиям п.9 «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 ему ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

Заведующий отделением колопроктологии
ФГБУ "Клиническая больница"
к.м.н.



Атрощенко А.О.

04.09.2020

Подпись Атрощенко А.О. «Заверяю»

Заместитель главного врача
по медицинской части
ФГБУ "Клиническая больница"



Тимашков Д.А.

Почтовый адрес: 107143, Москва, Открытое шоссе, квартал 40, тел. +7(499)167-01-70, E-Mail: otk@presidentclinic.ru
Согласен 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

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Кузьмичева Дмитрия Владимировича «Современная стратегия комплексного лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 — Онкология

Местнораспространенный рак прямой кишки представляет собой одну из наиболее важных медицинских и социально-экономических проблем в мире. Повышенный интерес к патологии данной локализации обусловлен, отсутствием улучшения отдаленных результатов лечения за последние десятилетия. В доступной литературе последних лет подходы к лечению больных местнораспространенным раком прямой кишки постоянно совершенствуются. Наиболее перспективной представляется стратегия последовательного использования в неоадьювантном периоде химиолучевой терапии и химиотерапии. Именно суммация и взаимное усиление эффектов всех составляющих лечебной схемы, может способствовать дальнейшему улучшению отдаленных результатов лечения столь сложной категории больных.

В связи с этим, работа Кузьмичева Д.В. посвященная повышению эффективности лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки путем разработки новой стратегии комплексной терапии не вызывает сомнения по своей своевременности и актуальности.

Основные положения диссертации базируются на анализе базы данных 653 пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки, в котором изучены традиционные и современные подходы лечения.

Полученные данные обработаны с использованием современных статистических методов, научно обоснованы и являются достоверными.

Проведенные диссертантом исследования свидетельствуют о высокой степени научной новизны представленной диссертационной работы.

Разработанная автором комплексная программа лечения, направленная на интенсификацию неоадьювантного лечения, за счет использования неоадьювантной химиотерапии продемонстрировала свою эффективность и безопасность и внедрена в ежедневную практику отделения колопроктологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, с перспективой применения в других медицинских учреждениях.

В ходе исследования статистически доказано прогностическое влияние полного лечебного патоморфоза в опухоли на показатели местных рецидивов, отдаленных метастазов и безрецидивную выживаемость.

Необходимо отметить значительный личный вклад автора в проведение научных исследований, интерпретации их результатов и оформлении работы.

Автореферат написан хорошим литературным языком, качественно оформлен, иллюстрирован и дает полное представление о содержании диссертационной работы.

По теме диссертации опубликовано 15 печатных научных работ, из них 14 работ в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ и 1 патент РФ.

Выводы в полной мере отражают результаты проведенного исследования и логично вытекают из материалов исследования, соответствуют поставленной цели и задачам.

Замечаний по оформлению автореферата нет.

Таким образом, автореферат Кузьмичева Д.В. полностью отражает содержание и основные результаты диссертационной работы «Современная стратегия комплексного лечения больных

местнораспространенным раком прямой кишки», которая полностью соответствует 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.

Заведующий отделом
торакоабдоминальной хирургии
ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ

д.м.н.

Аллахвердиев А.К.

10.09.2020

Подпись Аллаhverдиева А.К. «Заверяю»

Ученый секретарь

ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ

к.м.н.



Косачева Т.А.

Почтовый адрес: 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов 86, тел.+7 (495) 304-30-39, e-mail: info@mknc.ru

Согласен 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

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы к.м.н. Кузьмичева Дмитрия Владимировича «Современная стратегия комплексного лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 — Онкология

Диссертационное исследование к.м.н. Кузьмичева Д.В. на тему: «Современная стратегия комплексного лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки», посвящено актуальной проблеме современной онкологии – повышению эффективности лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки путем разработки новой стратегии комплексной терапии.

В основу диссертационного исследования были положены клинические материалы, полученные от 653 пациентов (367 мужчин - 56,2%, и 286 женщин - 43,8%) с местно-распространенным раком прямой кишки, которые находились на лечении с 1984 по 2018 гг. в онкологическом отделении хирургических методов лечения №3 (колопроктологии) Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения России. Медиана возраста пациентов, включенных в исследование, составила 59 лет (от 20 до 82 лет). У всех больных диагноз был подтвержден при гистологическом и/или цитологическом исследовании биопсийного материала. В зависимости от варианта лечения пациенты разделялись на четыре группы.

Контрольные (3) группы:

в первую группу (хирургическую) включено 239 пациентов, средний возраст 56,7 лет, которым выполнялось первым этапом хирургическое лечение. В эту группу были отобраны пациенты согласно результатам патоморфологического исследования, подтверждающего местную распространенность опухолевого процесса прямой кишки;

во вторую группу (группа первоэтапной химиолучевой терапии с последующим хирургическим лечением) включено 89 пациентов, средний возраст которых составил 59,9 лет, был проведен неоадьювантный пролонгированный курс дистанционной лучевой терапии, до СОД 52-56 изоГр, на фоне приема капецитабина 825 мг/м² два раза в сутки с интервалом 12 часов ежедневно в течение всего курса лечения. Операция выполнялась через 7 недель после окончания лечения ;

в третью группу (группа первоэтапной химиолучевой терапии с введением оксалиплатина и последующим хирургическим вмешательством) включено 160 пациентов, средний возраст которых составил 55,9 лет, проводился неоадьювантный пролонгированный курс дистанционной лучевой терапии, до СОД 50-56 изоГр, на фоне применения капецитабина 825 мг/м² два раза в сутки с интервалом 12 часов ежедневно и три введения оксалиплатина 50 мг/м² один раз в неделю в течение курса лучевой терапии. Операция выполнялась через 7-8 недель.

Исследуемая (лечебная) группа (группа химиолучевой терапии + введение оксалиплатина с капецитабином) включила 165 пациентов, средний возраст 56,5 лет. Данная группа получала лечение за период с 2013 г. по 2018 г., которое включало сочетание неоадьювантной дистанционной химиолучевой терапии в дозе 52-56 изоГр на фоне приема капецитабина 825 мг/м² два раза в сутки ежедневно с 1 по 5 дни недели в течение всего курса лечения и дополнительные неоадьювантные последовательные курсы химиотерапии в режиме CapOx (оксалиплатин в дозе 130 мг/м² внутривенно, капельно, в первый день, и капецитабин в суточной дозе 2000 мг/м² внутрь два раза в сутки с интервалом 12 часов, в течение 14 дней). При этом использовалось два варианта ее применения:

вариант №1 исследуемой (лечебной) группы включал 106 пациентов с консолидирующей химиотерапией. Всем больным данного варианта группы в периоде ожидания, после окончания химиолучевой терапии, через 7 дней, была проведена консолидирующая химиотерапия от 2 до 4 курсов лечения в режиме CapOx;

вариант №2 исследуемой (лечебной) группы включал в себя 59 пациентов, которым было проведено «сэндвич» лечение. Терапия заключалась в проведении от

1 до 2 курсов индукционной химиотерапии в режиме CapOx и от 1 до 2 курсов консолидирующей химиотерапии в режиме CapOx с интервалом 7 дней. В промежутке между курсами лекарственной терапии проводилась пролонгированная химиолучевая терапия.

В исследуемой и контрольных группах неoadьювантной терапии общим и определяющим являлось проведение магнитно-резонансной томографии органов малого таза перед началом лечения. Адьювантная химиотерапия (АХТ) в исследуемой (лечебной) и контрольных группах назначалась с учетом клинических рекомендаций на период проведения лечения.

В диссертации были исследованы отдаленные результаты лечения в исследуемой и контрольных группах больных с диагнозом местнораспространенный рак прямой кишки по частоте локорегионарных рецидивов, отдаленных метастазов и показателю общей выживаемости; проведена оценка частоты выполнения R0 резекций, послеоперационных осложнений и летальности в исследуемой (лечебной) и контрольных группах больных с диагнозом местнораспространенный рак прямой кишки; проведен анализ частоты сфинктеросохраняющих операций и органосохраняющего лечения в исследуемой и контрольных группах больных с диагнозом местнораспространенный рак прямой кишки; определено значение лечебного патоморфоза опухоли на частоту развития местных рецидивов, отдаленных метастазов и показатели выживаемости; изучены частоты и виды побочных реакций в исследуемой и контрольных группах больных неoadьювантной терапии.

В диссертации к.м.н. Кузьмичева Д.В. на тему: «Современная стратегия комплексного лечения больных местно-распространенным раком прямой кишки», было доказано, что комплексная программа лечения, объединившая в неoadьювантном периоде химиолучевую и химиотерапию, продемонстрировала достоверное снижение частоты локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов, что позволило увеличить пятилетнюю общую выживаемость до 90,6% по сравнению с контрольными группами - 52,2%, 71,8% и 78,2%. Эффективность предложенной диссертантом комплексной программы лечения местнораспространенного рака прямой кишки подтверждена показателями, как полного

клинического ответа, так и полного лечебного патоморфоза в опухоли, которые чаще всего регистрировались после химиолучевой терапии в сочетании с четырьмя неoadъювантными курсами химиотерапии. Интеграция в неoadъювантную химиолучевую программу лечения дополнительных циклов химиотерапии позволила увеличить частоту выполнения R0 резекций, не увеличив при этом частоту послеоперационных осложнений и послеоперационную летальность. Частота полной и частичной регрессии опухоли, достигнутой в исследуемой (лечебной) группе, по сравнению с контрольными группами лечения, в частности, при локализации опухоли в нижеампулярном отделе прямой кишки, достоверно увеличили частоту органосохраняющего лечения и выполнения функционально выгодных сфинктеросохраняющих операций – как резекции прямой кишки, так и трансанальной эндоскопической операции. Полный лечебный патоморфоз в опухоли является прогностическим фактором, влияющим на увеличение пятилетней безрецидивной выживаемости.

Оптимальной стратегией лечения больных местно-распространенным раком прямой кишки является неoadъювантный пролонгированный курс химиолучевой терапии и четыре курса химиотерапии по схеме CapOx в режимах консолидирующего или «сэндвич» лечения, и по показаниям адъювантная химиотерапия. Данная комплексная стратегия лечения продемонстрировала приемлемый профиль токсичности, выраженный локальный и системный контроль опухолевого процесса, что позволило увеличить пятилетнюю безрецидивную выживаемость до 83,5%.

По теме диссертации опубликовано 15 печатных научных работ, из них 14 работ в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ и 1 патент РФ.

Замечаний к автореферату нет.

Таким образом, диссертация кандидата медицинских наук Кузьмичева Д.В. на тему: «Современная стратегия комплексного лечения больных местно-распространенным раком прямой кишки» по актуальности, научной новизне, объему и уровню проведенных исследований, значению полученных научно-практических результатов является законченной самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, отвечающей требованиям п. 9 «Положения о

присуждении ученых степеней» N842 от 24 сентября 2013 года (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года N335 и от 2 августа 2016 года N748), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Согласен 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

**Заведующий кафедрой онкологии
Факультета дополнительного
профессионального образования
ФГБОУ ВО «Московский государственный
медико-стоматологический университет им. А. И.Евдокимова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
заслуженный деятель науки,
доктор медицинских наук, профессор**

В. Ю. Сельчук

Подпись профессора Сельчука В.Ю. заверяю

**Ученый секретарь
ФГБОУ ВО «Московский государственный
медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
заслуженный врач России,
доктор медицинских наук, профессор**

Ю. А. Васюк

Почтовый адрес: 127473, субъект Российской Федерации, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1, e-mail: msmsu@msmsu.ru