

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, заместителя директора по лечебной работе Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации Невольских Алексея Алексеевича о диссертационной работе Мамедли Замана Заур оглы «Стратегия лечения рака прямой кишки группы промежуточного прогноза» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.6 Онкология, лучевая терапия

### **Актуальность темы исследования**

Рак прямой кишки – одна из наиболее распространенных форм злокачественных новообразований человека, составляющая около 5% в структуре заболеваемости. Хирургический метод является стандартом лечения пациентов с опухолями прямой кишки. Благодаря улучшению техники хирургического лечения и методик лучевой терапии (ЛТ), частота местных рецидивов снизилась до 10% и менее. Вместе с тем, у каждого 3 пациента после выполненного радикального хирургического вмешательства появляются отдаленные метастазы.

Наиболее важными факторами, оказывающими влияние на отдаленные результаты лечения, являются стадия заболевания, состояние циркулярной границы резекции (ЦГР), наличие экстрамуральной сосудистой инвазии (ЭСИ). И, если у пациентов с III или IV стадией вопрос о целесообразности применения химиолучевой терапии не вызывает никаких сомнений, то в случае больных с группой промежуточного прогноза, речь о которых идет в диссертационной работе Мамедли З.З., в настоящее время является предметом активной дискуссии. Прежде всего это пациенты с опухолями среднеампулярного отдела с отсутствием метастазов в лимфатические узлы, вовлечения ЦГР и ЭСИ. У данных пациентов меньше частота местных рецидивов, а также реже регистрируются отдаленные метастазы. В этой связи многие эксперты за рубежом предлагают при лечении больных группы промежуточного прогноза отказываться от традиционного применения ЛТ в пользу выполнения либо хирургического вмешательства, либо проведения неoadъювантной химиотерапии (НАХТ).

У больных группы промежуточного прогноза с локализацией опухоли в нижнеампулярном отделе, напротив, перспективным направлением является разработка органосохраняющей методики, основанной на применении химиолучевой терапии (ХЛТ) и НАХТ. У значительной пропорции больных (по данным регистра Watch and Wait – 24%) удается достичь полного клинического ответа на лечение. Методика активного динамического наблюдения за такими больными позволяет сохранить прямую кишку с хорошими функциональными и онкологическими результатами.

Таким образом, разработка современной стратегии комбинированного лечения, основанной на обоснованном отказе от рутинного применения ЛТ(ХЛТ) и проведении НАХТ больным с высоким риском отдаленного метастазирования, является актуальной задачей современной онкоколопроктологии, а диссертационная работа Мамедли З.З., посвященная этому, актуальна и имеет высокую научную и практическую значимость.

### **Научная новизна**

Научная новизна диссертационной работы заключается в том, что автором на уникальном клиническом материале, впервые в нашей стране, разработаны критерии оценки полного клинического ответа на ХЛТ с использованием МРТ и видеоректоскопии и разработана методика прогнозирования стойкого клинического ответа, позволяющего обоснованно включать пациентов в группу активного динамического наблюдения. Кроме того, автором впервые в Российской Федерации, проанализированы непосредственные и отдаленные результаты НАХТ у больных раком прямой кишки группы промежуточного прогноза, оценены риски и преимущества данной методики как альтернативы рутинному применению ЛТ.

### **Обоснованность и достоверность полученных результатов**

Достоверность научных положений определяется достаточным числом клинических наблюдений, правильно построенным дизайном научного исследования и правильно подобранными методами медицинской статистики. В работе использованы современные методы исследования, они обеспечены надлежащим контролем и обладают высокой степенью значимости. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, являются обоснованными, полностью отражают существо вопроса и отвечают целям и задачам, поставленным в работе. Практические рекомендации сформулированы четко и имеют реальное практическое значение.

## **Научно-практическая значимость и внедрение результатов исследований**

Научные достижения, представленные в работе, представляют большой практический интерес, так как отказ от хирургического лечения в пользу активного динамического наблюдения или от ЛТ в пользу НАХТ сопровождается меньшими экономическими затратами и целесообразен с медико-экономической точки зрения. Кроме того, это позволяет избежать негативных функциональных результатов, сопряженных с хирургическим лечением и ЛТ. Отказ от проведения лучевой терапии у больных раком среднеампулярного отдела прямой кишки, самой частой локализации опухоли в прямой кишке, - общемировая тенденция. Таким образом, одним из конечных результатов применения подходов, предложенных в диссертационной работе Мамедли З.З., является улучшение качества жизни больных.

Несмотря на отсутствие крупных рандомизированных исследований на рассматриваемую в диссертации тему, можно с уверенностью говорить, что для ряда пациентов с опухолями прямой кишки НАХТ – это будущее. И исследования, итогом которых подводит в своей диссертационной работе Мамедли З.З. – начало этому.

Высокую научную и практическую значимость имеют результаты применения методики «наблюдения и ожидания», полученные в ходе анализа группы из 47 пациентов. Несмотря на наличие в действующих клинических рекомендациях Минздрава России ссылки на возможность применения данной тактики у пациентов с полным ответом на ХЛТ, в нашей стране данная методика практически не применяется. Сложности связаны с отсутствием единого определения полного клинического ответа, критериев его регистрации, а также алгоритма действий онкологов и радиотерапевтов по отношению к таким больным. Диссертация Мамедли З.З. предоставляет такой алгоритм, являясь, по сути, руководством для тех, кто планирует развивать органосохраняющее лечение при лечении больных с дистальными опухолями прямой кишки. В настоящее время данные методики внедрены в основном в крупных федеральных центрах.

**Структура работы. Содержание диссертации. Основные результаты.** Диссертационная работа написана в классическом стиле и состоит из введения, обзора литературы, главы «материалы и методы», двух глав собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, и изложена на 207 страницах текста, набранного на компьютере в редакторе Word MS Office 2011 for Windows шрифтом Times New Roman кеглем №14. Содержит 64 таблицы, 67 рисунков.

Список литературы представлен 160 источниками, из которых 25 – ссылки на работы отечественных и 135 – зарубежные авторов.

Во введении автор обосновывает актуальность работы, формулирует его цель и задачи, научную новизну и практическую значимость.

Целью работы явилось формирование стратегии лечения больных группы «промежуточного прогноза» с учетом онкологических, функциональных и экономических затрат. К достижению поставленной цели диссертант подходит комплексно, проводя в рамках работы исследования, направленные на оценку онкологических и функциональных результатов применяемых методик, а также оценивая их экономическую составляющую. Для этого им были сформулированы 10 задач, которые позволяют автору в последующем полностью раскрыть результаты проведенных им исследований.

Исследования, выполненные в рамках диссертации, являются ретроспективными когортными и проводились всем коллективом онкопроктологического отделения «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» на протяжении 15 лет. Вместе с тем, оригинальные методики, результаты которых представлены в диссертационной работе, в частности методика химиолучевой терапии с консолидирующей химиотерапией и активного динамического наблюдения за больными с полным ответом на лечение были разработаны лично автором. Кроме того, лично автором был проведен анализ литературы, статистическая обработка данных с использованием современных методов медико-биологической статистики.

Обзор литературы поражает своей краткостью и лаконичностью – всего 15 страниц машинописного текста, разделенных для наглядности изложения на 7 подразделов. В нем диссертант без лишних отступлений последовательно описывает актуальность работы, формулирует понятие группы «промежуточного прогноза» с точки зрения существующих клинических рекомендаций, методы лечения этой категории этих пациентов, включая НАХТ и методику активного динамического наблюдения («жди и смотри»). Несмотря на краткость изложения, задача этой главы диссертации автором выполнена: наглядно показано современное состояние проблемы лечения больных группы «промежуточного прогноза» и целесообразность проведения новых исследований.

Во второй главе («материалы и методы») представлена характеристика больных, включенных в исследование. Она занимает 19 страниц диссертационной работы и состоит

из 11 подразделов, в которых последовательно представлены дизайн исследования, методы диагностики, методики лучевой терапии, химиотерапии, хирургического лечения и наблюдения, способы оценки функциональных результатов и использованные методы медико-биологической статистики.

Вся работа, по своей сути, представлена двумя когортными исследованиями, одно из которых – это сравнение результатов лечения больных с использованием НАХТ (4 цикла в режиме САРОХ) и интенсивного режима ЛТ в дозе 25 Гр (5×5). Включали пациентов с локализацией опухоли выше 5 см от анокутанной линии и наличием следующих критериев: сN1-2 и/или сТ4а. Контрольная группа была составлена ретроспективно по принципу «случай-контроль».

Второе исследование основано на результатах ХЛТ у больных с опухолями дистальной локализации (ниже 7 см от анального края) Т2-Т3а категории без поражения региональных лимфатических узлов. Т.е. это пациенты с I-IIa стадией с исходно благоприятным прогнозом, которым проводили ХЛТ с целью достижения полного клинического ответа, позволяющего использовать органосохраняющий подход к лечению. Сравнение проводили с больными, которым выполняли только хирургическое вмешательство без предшествующего неоадьювантного лучевого или хирургического лечения. Через 10-12 недель выполняли повторно МРТ малого таза и видеоректоскопию для оценки эффекта. При наличии полного клинического ответа на лечения (отсутствие определяемой опухоли, отсутствие МРТ-признаков остаточной опухоли) проводили трансанальное эндоскопическое полнослойное удаление зоны опухоли для верификации полного морфологического ответа на лечения. При наличии остаточной опухоли стадией рТ1sm2 и выше проводили низкую резекцию или экстирпацию прямой кишки. При наличии остаточной опухоли стадией рТ1sm1 или отсутствии остаточной опухоли продолжали динамическое наблюдение.

Во второй части работы рассматривается возможность проведения органосохраняющего лечения рака прямой кишки у больных раком средне- и нижеампулярного отдела прямой кишки без признаков поражения регионарных лимфатических узлов и мезоректальной фасции. В исследование включались пациенты с локализацией опухоли ниже 7 см от анокутанной линии, сТ2-Т3а, без клинических признаков поражения регионарных лимфатических узлов.

Глава 3, «Роль неоадьювантной химиотерапии», занимает 73 страницы диссертации.

Основная группа, в которой применяли НАХТ состояла из 145 пациентов, набранных в результате проспективного исследования. Контрольная группа – архивный материал, состоящий из 360 пациентов. Группы не различались по большинству клинико-морфологических факторов, за исключением ЭСИ, определяемой при МРТ – в группе НАХТ таких пациентов было больше. Диссертант объясняет это улучшением качества МРТ диагностики (набор пациентов в контрольную группу осуществлялся с 2005 года, тогда как в основную – с 2013 года).

При сравнении переносимости неоадьювантного лечения достоверно чаще как гематологическая, так и негематологическая токсичность, были выше в группе больных, получавших НАХТ, что абсолютно ожидаемо, учитывая системный характер лечения. Вместе с тем, частота осложнений 3-4 степени – 14 (3,9%) и 10 (5,5%) – не имела достоверных различий ( $p=0,249$ ).

Интересным представляется сравнение двух прогностических шкал, RECIST и mTRG, оценки эффективности лечения, проведенное автором. В итоге, им было убедительно показано, что критерии RECIST уступают широко используемой шкале mTRG, позволяя «относительно эффективно предсказывать только отсутствие ответа на лечение». Дальнейшие исследования автора роли МРТ в прогнозировании патоморфологического ответа III-IV степени показали относительно невысокую чувствительность, (62,9%) и специфичность (87,6%) метода. На мой взгляд, это вполне ожидаемо, так как наш собственный опыт и данные некоторых зарубежных исследователей показывают, что после НАХТ в отличие от ЛТ фиброзные изменения в опухоли значительно меньше. Традиционные методы, основанные на оценки соотношения паренхимы и стромы малоэффективны. Требуются иные способы патоморфологической оценки эффективности НАХТ.

Сравнение групп по степени патоморфоза, вполне целесообразное, когда мы говорим о результатах методов неоадьювантного лечения, сложно, на мой взгляд, интерпретировать в данном случае. Когда мы говорим об интенсивном предоперационном облучении в дозе 25 Гр, которое было применено при лечении больных контрольной группы, возможно два варианта: выполнение операции в течение недели после ЛТ, и тогда ожидать какого-либо патоморфоза в опухоли достаточно

сложно, или через 6-8 недель, после которых частота полных ответов по данным литературы не уступает пролонгированным режимам. В данном исследовании хирургическое лечение выполняли в течение 8 недель после ЛТ, что означает присутствие в выборке как пациентов, оперированных сразу по завершении ЛТ, так и через 1,5-2 месяца после нее. Этим, на мой взгляд, объясняется низкая частота полных патоморфологических ответов после ЛТ – всего 4,4%, тогда как по данным литературы этот показатель достигает 15%. По-видимому, пропорция пациентов, оперированных сразу после завершения ЛТ была большой. В исследуемой группе, напротив, полные патоморфологические ответы составили 9,8%, что несколько выше данных зарубежных исследований по НАХТ (6-7%). При этом следует отметить, что в большинстве исследований по НАХТ применяли другие режимы, в основном FOLFOX. Исследований, в которых применяли сочетание оксалиплатина и капецитабина, причем на такой большой выборке пациентов, практически не было.

Послеоперационные осложнения достоверно чаще наблюдались в группе, где применяли ЛТ (30,8% и 12,8%;  $p=0,002$ ), что вполне закономерно, т.к. ЛТ представляет собой локальный метод воздействия. Общая частота развития несостоятельности межкишечного анастомоза также была выше в контрольной группе: 50 (13,9%) и 10 (6,9%) соответственно ( $p=0,033$ ). Вместе с тем, проведя моно-, а в последующем и многофакторный анализ, в который автор включил дополнительный фактор «временной период», он делает вывод о том, что не столько методика лечения, сколько временной период оказывают негативное прогностическое влияние на частоту послеоперационных осложнений и несостоятельность анастомозов, в частности. Не могу полностью с этим согласиться, так как временные периоды отличались не только хирургической техникой, но и методиками лечения – в последние 5 лет лечилась большая часть пациентов исследуемой группы. Таким образом, эти факторы (временной период и вид лечения), так или иначе, связаны, а ЛТ, как фактор, оказывающий негативное влияние на частоту осложнений инфекционно-воспалительного характера, также внес свой вклад.

Частота местных рецидивов 2,1% и 3,1% в исследуемой и контрольной группе вполне ожидаемы, так как речь идет о больных группы промежуточного прогноза с невысоким риском местных рецидивов. Высокими были и показатели общей и безрецидивной выживаемости, которые, хотя в целом и не различались, но имели тенденцию к появлению достоверных различий в пользу исследуемой группы (82,2% и

70,3%;  $p=0,064$ ). Следует отметить, что при последующем многофакторном анализе вид предоперационного лечения (НАХТ или ЛТ) не оказывал прогностического влияния на безрецидивную выживаемость больных.

Интересным представляется подраздел, в котором проводили оценку функциональных результатов исследования. Использовалась шкала оценки анального держания S.Wexner. Анализ был проведен у 135 (94,4%) пациентов в исследуемой и у 318 (88,3%) в контрольной группе. Сумма баллов по шкале Wexner составила шесть (от 1 до 18 баллов) и восемь (от 1 до 19 баллов) соответственно ( $p=0,021$ ). Таким образом, функциональные результаты были достоверно лучше в группе НАХТ. Данные эти вполне объяснимы и еще раз подтверждают целесообразность применения НАХТ как альтернативы ЛТ у пациентов группы промежуточного прогноза и среднеампулярной локализацией опухолей. Этот факт, данные о большей частоте завершенности адъювантной химиотерапии в исследуемой группе, а также пусть недостигшая статистической значимости, но отчетливая тенденция к улучшению безрецидивной выживаемости в группе НАХТ позволяют говорить о перспективности данного метода лечения.

Глава 4, «Использование тактики «наблюдения и ожидания» при раке прямой кишки группы промежуточного прогноза, изложена на 41 странице. В рамках нее рассматриваются результаты лечения 47 пациентов с полным клиническим ответом на ХЛТ с консолидирующей химиотерапией. Само по себе число полных клинических ответов, на мой взгляд не может не удивлять (67,1%). Вместе с тем, следует понимать, что это пациенты в основном с I стадией заболевания (78,7%), а у остальных была T3a категория, т.е. инвазия в мезоректум по данным МРТ была в пределах 1 мм. Тогда эти данные вполне объяснимы и согласуются с результатами зарубежных исследований. Сразу же следует сказать, что на сегодняшний день, это, пожалуй, самое крупное и единственное исследование, проведенное у российской популяции больных.

Повторный рост опухоли отмечен у 15 (31,9%) пациентов в период от 3 до 19,1 месяцев после принятия решения о включении пациентов в протокол «наблюдения и ожидания». При этом у 10 (21,3%) из них он был установлен в течение полугода. Нельзя не согласиться с диссертантом, что столь ранние рецидивы могут говорить о некорректной диагностике полного клинического ответа. На мой взгляд, это прежде всего пациенты с TRG3 ответом по данным МРТ и наличием остаточной язвы на месте ранее



определявшейся опухоли. Рецидивов после 19 месяцев не отмечено ни у одного пациента, что согласуется с данными литературы и, прежде всего, данными международного регистра Watch and Wait, согласно которым 95% рецидивов у таких больных диагностируется в течение двух лет. В целом, представленный в главе 4 материал, говорит о взвешенном и осторожном подходе к лечению больных с хорошим ответом на ХЛТ – у части пациентов в первые годы набора материала были выполнены полнослойные резекции прямой кишки в объеме ТЭО.

В разделах обсуждения и заключения диссертант последовательно возвращается в полученным им в процессе работы результатам, интерпретирует их с учетом данных других исследователей и накопленного мирового опыта. Работа во многом новаторская, так как методика НАХТ у больных раком прямой кишки с промежуточным прогнозом, как и стратегия органосохраняющего лечения больных раком нижеампулярного отдела прямой кишки ранее не применялись в Российской Федерации. Следует сказать, что она соответствует всем современным тенденциям в онкопроктологии, имеющим направленность не только на улучшение отдаленных результатов, но и на сохранение органа и достижение хороших функциональных результатов.

Завершают диссертацию 10 выводов и практические рекомендации, обоснованно вытекающие из содержания работы и согласующиеся с целью и задачами исследования. Следует отметить, что несомненным достоинством представленной диссертационной работы является ее хороший стиль, а также краткость и лаконичность. Все ее основные разделы читаются легко и с интересом.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Замана Заур оглы у меня не возникло. Содержание автореферата отражает основные положения диссертации, а в опубликованных научных работах полностью отражены основные материалы исследования.

### **Заключение**

В заключении следует отметить, что диссертационная работа Мамедли Замана Заур оглы «Стратегия лечения рака прямой кишки группы промежуточного прогноза» на соискание ученой доктора медицинских наук, является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной проблемы онкологии – разработке современной стратегии лечения наиболее спорной

категории больных раком прямой кишки с промежуточным прогнозом, что имеет важное научно-практическое значение в медицине.

По своей актуальности, методологическому уровню, объему исследований, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Мамедли З.З. полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335., от 20 марта 2021 года №426, от 11 сентября 2021 г. № 1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а её автор, Мамедли Заман Заур оглы, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.6 Онкология, лучевая терапия.

Даю согласие на сбор, обработку, хранение и передачу персональных данных в диссертационный совет 21.1.032.01 созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

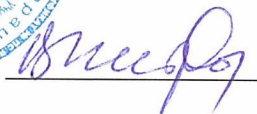
Официальный оппонент,  
Заместитель директора по лечебной работе  
Медицинского радиологического научного центра  
им. А.Ф. Цыба – филиала федерального  
государственного бюджетного учреждения  
«Национальный медицинский исследовательский центр радиологии»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Доктор медицинский наук (14.01.12 - Онкология)  
Невольских Алексей Алексеевич



10.08.2022 г.

Подпись доктора медицинских наук А.А. Невольских «УДОСТОВЕРЯЮ»

Ученый секретарь,  
Медицинского радиологического научного центра  
им. А.Ф. Цыба – филиала федерального  
государственного бюджетного учреждения  
«Национальный медицинский исследовательский центр радиологии»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Доктор медицинских наук, профессор  
Петров Владимир Александрович



Государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Адрес: 249031, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10; Тел: +7 (484) 399-30-25; e-mail: [mrrc@mrrc.obninsk.ru](mailto:mrrc@mrrc.obninsk.ru)