

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации к.м.н. ГОРДЕЕВА Сергея Сергеевича на тему: «Алгоритмы лечения редких злокачественных новообразований толстой кишки и анального канала», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Выполненное диссертационное исследование Гордеева Сергея Сергеевича посвящено актуальной проблеме клинической онкологии – систематизации лечения редких злокачественных новообразований толстой кишки и анального канала, включая аноректальную меланому, нейроэндокринные опухоли G₂ и G₃, нейроэндокринный рак, перстневидноклеточный и плоскоклеточный рак прямой кишки, изучению прогноза и эффективности хирургического, химиотерапевтического и лучевого методов лечения. Из-за редкости случаев особенности диагностики и лечения данной категории больных малоизвестны широкому кругу онкологов. Часто выбор метода лечения у больных с редкими новообразованиями толстой кишки и анального канала вызывает затруднения у врачей, а отсутствие надежных критериев прогноза – вызывает ошибки в определении объемов не только хирургического вмешательства, но и лучевой терапии.

Поэтому целью проведенного выполненного исследования служило формирование алгоритмы лечения редких злокачественных новообразований толстой кишки и анального канала. Для достижения поставленной цели диссертантом были изучены распространённость и основные клинические характеристики редких злокачественных новообразований толстой кишки и анального канала в российской популяции, разработан и внедрен практику многоцентровой реестр для изучения редких заболеваний, определен оптимальный объём хирургического лечения при различных клинических формах аноректальной меланомы, разработан алгоритм лечения нейроэндокринных опухолей G₂-G₃ толстой кишки, уточнены показания к проведению лучевой и химиотерапии

при данном заболевании, определен алгоритм лечения нейроэндокринного рака толстой кишки, уточнены показания к проведению лучевой и химиотерапии при данном заболевании, разработан алгоритм лечения перстневидно-клеточного рака толстой кишки, сформированы показания к проведению лучевой и химиотерапии при данном заболевании. Также разработан трёхкомпонентный режим химиолучевой терапии плоскоклеточного рака анального канала с изучением непосредственных и отдалённых результатов и определен алгоритм лечения плоскоклеточного рака прямой кишки с разработкой показаний к проведению химиолучевой терапии и хирургического лечения.

В основу исследования были положены клинические материалы, полученные от 1443 случаев редких злокачественных новообразований толстой кишки и анального канала, которые были выбраны из массива 22801 больных с доброкачественными и злокачественными новообразованиями толстой кишки, что составило 6,3%. Злокачественные опухоли в этом массиве новообразований толстой кишки встретились в 15490 случаях, редкие злокачественные опухоли (1443 случая) составили 9,3%. Становится очевидным, что ориентировочно каждый 11-й пациент, попадающий к специалисту крупного многопрофильного федерального центра по лечению колоректального рака, имеет диагноз одного из редких видов злокачественного новообразования толстой кишки. Также было установлено, что выполнение стандартного трансанального иссечения аноректальной меланомы I-IIA стадии приводит к развитию рецидивов у 62,5% пациентов, что, по мнению автора, объясняется мультицентрическим ростом опухоли и отсутствием стандарта хирургического лечения меланомы этой локализации; выполнение экстралеваторной брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки достоверно снижает частоту рецидивов меланомы с 68,8% до 31% при аноректальной локализации и достигает 5-летней общей выживаемости 44,1% при третьей стадии заболевания. Экстралеваторная брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки

является методом выбора при аноректальной меланоме IIВ стадии. В исследовании также было установлено, что хирургическое лечение не влияет на общую выживаемость пациентов с метастатической аноректальной меланомой, а терапия анти-PDL1 антителами позволяет повысить медиану общей выживаемости пациентов с метастатической аноректальной меланомой, по сравнению с химиотерапевтическим лечением, с 7 до 14,3 месяцев. Для нейроэндокринного рака толстой кишки проведение хирургического лечения достоверно не влияет на общую выживаемость пациентов как при наличии, так и при отсутствии отдалённых метастазов, а проведение химиолучевой терапии позволяет добиться ответа на лечение у 66,6% пациентов с неметастатическим нейроэндокринным раком прямой кишки, в том числе полного клинического ответа – у 33,3% больных. Применение аналогов соматостатина при нейроэндокринных опухолях G2-G3 позволяет повысить 5-летнюю общую выживаемость с 17,1% до 79,6%. При неметастатическом перстневидноклеточным раком прямой кишки химиолучевая терапия позволяет добиться ответа на лечение у 82,8% пациентов, в том числе с лечебным патоморфозом 3-4 степени – у 38% больных, а удаление первичной опухоли с метастатическим перстневидноклеточным раком прямой кишки не влияет на общую выживаемость пациентов. Впервые разработан эффективный новый вариант трёхкомпонентной химиолучевой терапии плоскоклеточного рака анального канала с добавлением паклитаксела, позволяющий при неметастатическом раке повысить 5-летнюю общую выживаемость с 64,8% до 85,2%, но при этом повышается и число осложнений 3-4 степени с 23,3% до 51,7%. Проведение химиолучевой терапии хотя достоверно реже приводит к развитию полного клинического ответа при плоскоклеточном раке прямой кишки (53,3% больных) по сравнению с плоскоклеточным раком анального канала (93,3%) при оценке через 3 месяца после завершения химиолучевой терапии, тем не менее, он позволяет провести органосохраняющее лечение у 73,3% больных и должен рассматриваться как основной при

плоскоклеточном раке прямой кишки.

По результатам исследования сформулировано 11 выводов, которые логически отображают результаты диссертационного исследования и 8 методических рекомендаций, имеющих важное научно-практическое значение.

По материалам диссертации опубликовано 14 научных работ и получен 1 патент на изобретение.

Заключение.

Насколько можно судить по автореферату - диссертация к.м.н. Гордеева С.С. «Алгоритмы лечения редких злокачественных новообразований толстой кишки и анального канала» является законченной, самостоятельно выполненной на большом клиническом материале научно-квалификационной работой, в которой статистически убедительно доказаны преимущества разработанных алгоритмов лечения редких злокачественных новообразований толстой кишки и анального канала. По объему проведенных исследований и совокупности полученных научных результатов диссертационное исследование Гордеева Сергея Сергеевича «Алгоритмы лечения редких злокачественных новообразований толстой кишки и анального канала» можно квалифицировать как решение крупной научной проблемы клинической онкологии – лечения редких злокачественных новообразований толстой кишки и анального канала. Диссертация по своей актуальности, уровню и объёму проведённых исследований, научной новизне полученных результатов и их практической значимости полностью соответствует 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 г. № 1539), предъявляемым к диссертациям на соискание

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

Заведующий кафедрой онкологии
ФДПО ФГБОУ ВО «Московский государственный
медико-стоматологический университет
имени А.И. Евдокимова» Минздрава России,
заслуженный деятель науки Российской Федерации,
д.м.н, профессор

Согласен на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных



Сельчук Владимир Юрьевич

28.04.2023г.

Подпись д.м.н., профессора Сельчука В.Ю. «заверяю»

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО «Московский государственный
медико-стоматологический университет
имени А.И. Евдокимова» Минздрава России,
заслуженный врач России,
Лауреат Премии Правительства России,
Заслуженный работник Высшей школы РФ,
д.м.н., профессор



Васюк Юрий Александрович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, тел. 8-495-609-67-00
E-mail: msmsu@msmsu.ru
www.msmsu.ru

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Гордеева Сергея Сергеевича на тему «Алгоритмы лечения редких злокачественных новообразований толстой кишки и анального канала», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Несмотря на то, что встречаемость каждого отдельно взятого редкого злокачественного новообразования составляет менее 6 случаев на 100 тысяч населения, их общая доля в структуре онкологической заболеваемости существенна и может достигать 10% в практике онкологической колопроктологии. В то же время подавляющее большинство доступных публикаций представлены отдельными клиническими наблюдениями, что не позволяет сформировать доказательную базу и предложить обоснованные стандарты лечения у данной категории больных. Выживаемость пациентов с редкими злокачественными новообразованиями также остаётся низкой, что связано не только с негативным прогнозом самого заболевания, но и отсутствием информации об оптимальном лечении.

В этой связи особенно востребованными являются научные труды, целью которых является разработка алгоритмов лечения редких злокачественных новообразований толстой кишки и анального канала, что подчеркивает актуальность данной работы.

В диссертации Гордеева Сергея Сергеевича представлен принципиально новый подход к изучению редких онкологических заболеваний, основанный на анализе специализированного многоцентрового регистра. Автор систематически проанализировал накопленные в литературе данные и сопоставил с полученными в собственном анализе на российской популяции пациентов. Это позволило выявить некоторые важные особенности течения аноректальной меланомы, нейроэндокринного,

перстневидноклеточного и плоскоклеточного рака толстой кишки и модифицировать подходы к их лечению. Впервые в России был собран репрезентативный клинический материал по редким онкологическим заболеваниям толстой кишки и анального канала, позволивший изменить ряд устаревших клинических практик. Для решения поставленных в работе задач использован широкий арсенал современных методов статистической обработки.

Ценность научной работы диссертанта заключается в том, что автор самостоятельно создал многоцентровой реестр редких онкологических заболеваний, организовал сотрудничество ряда клиник и построил систему, позволяющую оперативно и удобно обмениваться необходимой информацией между специалистами. Созданный реестр продолжает работать и может в перспективе приносить ещё более весомые научные результаты. Также автор разработал и продемонстрировал эффективность новой схемы химиолучевой терапии плоскоклеточного рака анального канала, которая защищена патентом Российской Федерации. Автореферат написан хорошим литературным языком, структурирован, хорошо оформлен и иллюстрирован в виде таблиц, рисунков и дает адекватное представление о проделанной работе.

Материалы диссертационного исследования изложены в полном объеме в 14 статьях в журналах, которые внесены в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. Основные положения работы отражены в выводах, которые полностью соответствуют целям и задачам исследования. Замечаний по оформлению автореферата нет.

Таким образом, автореферат Гордеева С.С. полностью отражает содержание и основные результаты диссертационной работы, в которой решена проблема, имеющая важное значение для развития онкологии – разработаны алгоритмы лечения редких злокачественных новообразований толстой кишки и анального канала. Диссертационная работа 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 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

В соответствии с Федеральным законом от 27.07.2006 № 152-ФЗ «О персональных данных» настоящим даю согласие диссертационному совету 21.1.032.01, созданному на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, на обработку моих персональных данных, включая сбор, запись, систематизацию, накопление, хранение, уточнение (обновление, изменение), использование, передачу (распространение, предоставление, доступ), блокирование, удаление, уничтожение персональных данных. Согласие дается свободно, своей волей в целях включения персональных данных в аттестационное дело и защиты диссертации.

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

Хайленко Виктор Алексеевич

Подпись профессора Хайленко В.А. «Заверяю»

Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава России,
к.м.н.



Демина Ольга Михайловна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации 117997, г. Москва, ул.

25.04.2023г.

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Гордеева Сергея Сергеевича «Алгоритмы лечения редких злокачественных новообразований толстой кишки и анального канала», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6 — Онкология, лучевая терапия

Диссертационная работа Гордеева Сергея Сергеевича посвящена актуальной проблеме отечественной и мировой онкологии – разработке алгоритмов лечения редких онкологических заболеваний толстой кишки и анального канала.

Основные положения диссертации базируются на достаточном клиническом материале. Научно обоснована целесообразность начала лечения пациентов с неметастатическим нейроэндокринным раком прямой кишки, а также с перстневидноклеточным раком прямой кишки с проведения химиолучевой терапии. Установлено, что при метастатическом перстневидноклеточном раке прямой кишки не рекомендуется хирургическое удаление первичной опухоли. Научно обоснована эффективность использования в процессе лечения нейроэндокринных опухолей G2-G3 аналогов соматостатина. Доказано, что радикальная химиолучевая терапия является основным методом лечения у всех пациентов неметастатическим плоскоклеточным раком прямой кишки, а вопрос о применении активной выжидательной тактики или же выполнения операции должен решаться в течение 3 месяцев после проведения химиолучевой терапии у пациентов с данным заболеванием. Установлено, что экстралеваторная брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки является методом выбора при аноректальной меланоме IIВ стадии, однако при наличии отдаленных метастазов хирургическое лечение достоверно не повышает ОВ в группе

пациентов с этим заболеванием. В данном случае показана терапия анти-PDL1 антителами.

Подробная характеристика больных, детально описанные методы лечения, корректно изложенные собственные данные с их наглядной иллюстрацией, логично подводят к выводам диссертационной работы, которые полностью соответствуют целям и задачам исследования.

Разработанный автором оригинальный режим химиолучевой терапии плоскоклеточного рака анального канала защищен патентом РФ и внедрен в ежедневную практику онкологического отделения хирургических методов лечения № 3 (колопроктологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России. В перспективе этот новый метод лечения может быть использован в клинической практике и других специализированных медицинских учреждениях, занимающихся лечением колоректального рака. Кроме того, Гордеев С.С. модифицировал методику трансанального иссечения опухоли при аноректальной меланоме. Автор впервые в мире разработал принципиально новый 3-компонентный режим химиолучевой терапии плоскоклеточного рака анального канала с добавлением паклитаксела, значительно улучшающий показатели ОВ.

Необходимо отметить значительный личный вклад автора в проведение научных исследований, статистического анализа, интерпретации их результатов и оформлении работы. Автореферат написан хорошим литературным языком, хорошо иллюстрирован.

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

Выводы конкретны и лаконичны, соответствуют поставленным цели и задачам.

Замечаний по оформлению автореферата нет.

Таким образом, автореферат Гордеева Сергея Сергеевича полностью отражает содержание и основные результаты диссертационной работы, в

которой решена крупная задача, имеющая важное значение для развития онкологии – разработаны алгоритмы лечения редких злокачественных новообразований толстой кишки и анального канала. Диссертационная работа 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 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия.

Директор
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова»
Минздрава России
член-корреспондент РАН, профессор,
д.м.н,

Беляев Алексей Михайлович

26.04.2023

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

Подпись член-корр. РАН, профессора, д.м.н. Беляева А.М. «Заверяю»
Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова»
Минздрава России
д.м.н.



А. Иванцов

Иванцов Александр Олегович

26.04.2023

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России
Почтовый адрес: 197758, Россия, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д.68, e-mail: oncl@ion.spb.ru