

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Черемисина Владимира Максимовича на диссертацию Гришко Павла Юрьевича «**Возможности магнитно-резонансной томографии в оценке и прогнозе эффективности неoadьювантного лечения местнораспространенного рака прямой кишки**» представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия; 14.01.12 – онкология

### **Актуальность темы диссертации**

Колоректальный рак кишки занимает 3-е место в структуре онкологической заболеваемости в России и 4-е в мире (данные World Cancer Research Fund). Ежегодно в мире регистрируется около 1млн. новых случаев, при этом в России 42 000 при смертности 8 тысяч человек. Основным методом лечения больных раком прямой кишки на сегодняшний день является хирургический метод. Однако, в настоящее время большинству пациентов на первом этапе лечения выполняется неoadьювантная химио- или химиолучевая терапия, позволяющие снизить риск возникновения рецидивов за счет уменьшения размеров и стадии опухолевого процесса.

На сегодняшний день, магнитно-резонансная томография (МРТ) является общепринятым методом выбора как для первичного стадирования опухоли, так и во время оценки степени ответа опухоли на проводимые лечебные мероприятия. Однако вопросы оценки эффективности химиолучевого лечения изучены мало. Так, в современной литературе имеются весьма противоречивые данные о роли и информативности МРТ в оценке опухолевого роста после проведения неoadьювантного лечения. В частности, нуждаются в сравнительном изучении ответ опухоли на неoadьювантное лечение по данным МРТ и патоморфологическая степень регресса. В большинстве имеющихся научных работ, посвященных сопоставлению результатов МРТ с показателями выживаемости, отправные критерии сравнивались изолированно от патоморфологических данных. При этом, как правило, прогностическая значимость каждого из отобранных критериев оценивалась отдельно, без учета влияния их друг на друга. К проведению настоящего исследования

посвященного изучению возможностей магнитно-резонансной томографии в оценке и прогнозе эффективности неoadьювантного лечения местнораспространенного рака прямой кишки побуждает противоречивость данных литературы при сравнении показателей общей и безрецидивной выживаемости со степенью ответа опухоли по данным МРТ.

Совершенно очевидно, что тема диссертационного исследования Гришко Павла Юрьевича, посвященная изучению перечисленных проблем, является весьма актуальной и направлена на решении важной для медицинской науки и практики задачи.

### **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций диссертации**

В основу диссертационного исследования положены ретроспективные данные 112 пациентов, которым было проведено комплексное лечение по поводу гистологически верифицированной аденокарциномы прямой кишки. Кроме того, для оптимизации алгоритма ведения пациентов с предполагаемым полным ответом, было проведено проспективное исследование, выполненное у 51 больного после окончания неoadьювантного этапа комплексного лечения, в котором учитывались результаты МРТ.

Протоколы исследования и методы, используемые автором, современны и информативны. Данные, приведенные в работе, являются статистически значимыми и обработаны с использованием современных методов статистики.

Объем клинических наблюдений, высокий методический уровень исследования, корректное применение математических методов для статистической обработки материала убедительно свидетельствуют, что полученные результаты, основные научные положения и выводы исследования являются вполне достоверными и обоснованными.

## **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций**

На основе показателей общей и безрецидивной выживаемости автором доказана высокая информативность комбинации МРТ и патоморфологического исследования в прогнозировании эффективности дальнейшего лечения местнораспространенного рака прямой кишки (РПК). Впервые с помощью метода бинарной логистической регрессии разработана система предоперационного прогнозирования последующего хирургического лечения. Также разработана оригинальная стратификация больных раком прямой кишки на основе индивидуального риска возникновения рецидива заболевания после окончания неoadъювантного лечения. Установлена высокая точность МР-томографии и ее корреляция с патоморфологическими данными в оценке стадии заболевания у больных местнораспространенным раком прямой кишки после неoadъювантной терапии, что позволяло адекватно оценивать ответ опухоли на проводимое лечение, при этом, доказано, что без рецидивная выживаемость пациентов с полным ответом после неoadъювантного лечения и последующим оперативным вмешательством существенно не отличалась в сравнении с группой пациентов без хирургического лечения, находящихся под динамическим наблюдением. Автором разработаны стандартизированные протоколы описания МРТ-исследования малого таза для первичного стадирования РПК и для «рестадирования» РПК после проведенного неoadъювантного лечения.

Таким образом, полученные в ходе исследования результаты имеют безусловную научную новизну и практическую значимость. Поставленная цель достигнута, сформулированные автором задачи решены, полученные выводы полностью соответствуют задачам исследования и отражают их решение.

**Оценка содержания диссертации, её завершённость в целом, замечания по оформлению диссертации**

Диссертационная работа оформлена в соответствии с требованиями ВАК

Министерства образования и науки Российской Федерации. Диссертация изложена на 155 страницах машинописного текста, иллюстрирована 29 таблицами и 49 рисунками. Список литературы включает 11 отечественных и 148 иностранных источников.

Во введении автор раскрывает актуальность проблемы и формулирует цель и задачи исследования, излагает научную новизну и практическую значимость работы.

В первой главе автор представил обзор литературы, в котором детально проанализированы источники литературы по теме диссертационного исследования и показано современное состояние проблемы диагностики и лечения больных раком прямой кишки с помощью метода МРТ. Обзор написан хорошим литературным языком в полемическом стиле, после прочтения которого создается впечатление о важности разработки темы исследования.

Во второй главе представлены материалы и методы исследования. Всего в ретроспективное исследование включено 112 человек, отобранных по строгим трем критериям, включая T3 и T4 стадии, наличие венозной инвазии и положительный циркулярный край резекции, получавших комплексное лечение по поводу аденокарциномы прямой кишки. Большинству пациентов 75,9% выполнена НХЛТ, у меньшей части 24,1% она была дополнена системной химиотерапией до хирургического лечения. Всем пациентам выполнена МРТ области малого таза по методике мультипараметрического сканирования до неoadьювантного лечения и перед операцией, в том числе на заключительном этапе с контрастным усилением. Основными критериями ответа опухоли на неoadьювантное лечение являлась степень выраженности фиброза по данным МРТ: 75 % и более - хороший и менее 75% - плохой ответ. Достоверность полученных результатов подтверждена с помощью статистической обработки с использованием современных прикладных программ.

Третья глава посвящена анализу результатов собственного исследования. Автором представлены возможности МРТ в определении факторов прогноза и оценке эффективности лечения рака прямой кишки в сравнении

с патоморфологическими данными. Наибольшей диагностической эффективностью в сравнении с патоморфологическими данными обладали по результатам МРТ такие факторы прогноза как: определение категории N - точность 91,6%, циркулярный край резекции - точность 83,9% и экстрамуральная венозная инвазия - точность 83,9%. В то же время диагностическая точность определения категории T - 78,6% и степени регресса опухоли - точность 72,3% были сравнительно ниже. Диагностические показатели МРТ в оценке неoadьювантного лечения были объективно высокими, также как и в качестве факторов прогноза дальнейшего течения по сравнению с патоморфологическими находками.

Четвертая глава посвящена оценке результатов комплексного лечения местно распространенного рака прямой кишки. Проведено сопоставление предикторов эффективности лечения с данными общей и безрецидивной выживаемости. Использован метод многофакторного анализа - логистической регрессии для определения прогностической значимости различных предикторов, влияющих на выживаемость пациента. Полученное уравнение логистической регрессии позволило определять для конкретного пациента вероятность рецидива и тем самым подразделять обследуемых на группы с благо - и неблагоприятным прогнозом до операции.

В пятой главе проведено сравнение отдаленных результатов выживаемости пациентов с предполагаемым полным ответом после неoadьювантного лечения. Сравнительный анализ показал, что выявляемый по данным МРТ полный ответ или "почти полный" позволяет отбирать пациентов, для которых возможно активное динамическое наблюдение, тем самым давая возможность избежать резекции (экстирпации) прямой кишки.

В заключительной главе сопоставляются собственные результаты с данными других исследователей, при этом проводится сравнение методик и критериев оценки эффективности неoadьювантного лечения. Особое внимание уделяется сочетанной оценке наиболее значимых МР- и патоморфологических показателей, из которой становятся очевидными высокие диагностические

возможности МРТ на дооперационном этапе, что позволяет определить пациентов с высоким риском возникновения рецидива, получить дополнительную информацию о чувствительности первичной опухоли к неoadьювантному лечению и тем самым назначить пациентам оптимальное адьювантное лечение.

Сформулированные автором выводы полностью соответствуют поставленным задачам. Представленная на обсуждение диссертационная работа будет полезна не только врачам лучевой диагностики, но и онкологам.

Работа изложена хорошим языком, легко воспринимается и содержит достаточное количество иллюстративного материала, включающего в себя фотографии, макро - и микропрепаратов МР-изображений, таблицы и рисунки. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению нет.

По результатам диссертационной работы возник вопрос:

Имеются ли в современной литературе сведения о сопоставлении мультипараметрической МРТ и позитронно-эмиссионной томографии с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой в оценке эффективности неoadьювантного лечения рака прямой кишки?

Считаете ли вы целесообразным в перспективе проведение подобного сравнительного мультипараметрического исследования больных РПК с комплексным использованием ЭУЗИ, КТ, ПЭТ/КТ, МРТ.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Гришко Павла Юрьевича «**Возможности магнитно-резонансной томографии в оценке и прогнозе эффективности неoadьювантного лечения местнораспространенного рака прямой кишки**», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия; 14.01.12 – онкология, является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача – повышение эффективности лечения рака прямой кишки на основе использования и применения

современных технологий диагностики и терапии, а полученные в ходе исследования результаты имеют безусловную научную новизну и практическую значимость.

По своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне и практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года, изложенного в новой редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. №748 и 01.10.2018 г. № 1168, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия; 14.01.12 – онкология, а ее автор заслуживает присвоения искомой ученой степени.

### Официальный оппонент

Заведующий отделом лучевой диагностики Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения "Городская Мариинская больница", профессор кафедры онкологии медицинского факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения "Санкт-Петербургский государственный университет"

доктор медицинских наук, профессор

Черемисин В. М.

Подпись профессора В.М. Черемисина «заверяю»



*Заместитель главного врача  
Александр Александрович  
Александров*

*27.01.2021 г.*

Контактная информация:

СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница»

Адрес: 191014, Санкт-Петербург, Литейный пр., 56,

тел.: +7(812) 275-74-33

Эл. Почта: [b16@mariin.ru](mailto:b16@mariin.ru)