

ОТЗЫВ

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

Актуальность проблемы

Рак прямой кишки (РПК) является одним из самых распространенных онкологических заболеваний в мире и характеризуется непрерывным ростом показателей заболеваемости и смертности. По данным ВОЗ, заболеваемость раком прямой кишки составляет порядка 1 млн. новых случаев в год, поэтому проблема лечения больных с данным заболеванием является актуальной в современной клинической практике. В связи с поздней обращаемостью пациентов, только около половины из них являются потенциально курабельными. По этой причине широкое распространение получило применение неoadьювантного лечения, позволяющее снизить риск возникновения рецидивов за счет уменьшения размеров и стадии опухолевого процесса. Магнитно-резонансная томография (МРТ) малого таза остается общепринятым методом выбора не только в первичном стадировании опухоли, но и на всех остальных этапах комбинированного лечения РПК. Наряду с этим, применение мультипараметрического подхода в диагностике позволяет добиться высоких диагностических показателей.

Однако, имеющиеся к настоящему времени литературные данные, в целом подтверждающие перспективность и хорошие возможности МРТ в оценке неoadьювантного лечения РПК, остаются разрозненными и противоречивыми. По мимо этого, в литературе недостаточно изучены перспективы

безоперационного подхода ведения пациентов с предполагаемым «полным» ответом на химиолучевую терапию.

Таким образом, диссертационное исследование Гришко П. Ю., посвящённое прогнозированию и оценке эффективности неоадьювантного лечения РПК является актуальным и соответствующим уровню задач, решаемых диссертациями на соискание учёной степени кандидата медицинских наук.

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

Степень достоверности результатов проведённого исследования определяется большим объёмом выборки включенных в исследования пациентов. В ретроспективную часть было включено 112 пациентов, получивших неоадьювантное лечение и прооперированных по поводу РПК. Результаты МРТ были сопоставлены с патоморфологическими данными и данными выживаемости. Проспективная часть исследования включала в себя 51 пациента с предполагаемым «полным» ответом по данным МРТ. Сбор данных, их обработка, анализ, интерпретация, изложение результатов, формулирование выводов и практических рекомендаций достаточно обоснованы и имеют практическое значение.

Методические приёмы, использованные автором, современны и в полной мере отвечают задачам исследования. Полученные данные корректно обработаны с применением современных методов статистики, которые позволяют адекватно оценивать результаты исследования.

Правильное планирование и проведение исследования, достаточное количество пациентов, корректная обработка полученных результатов, разнообразие и адекватность иллюстративного материала в виде таблиц и графиков обеспечивают аргументированность и подтверждают достоверность и обоснованность научных положений, выводов, практических рекомендаций.

Научная новизна проведенного исследования

В ходе работы автор выполнил оценку отдалённых результатов комбинированного лечения местнораспространенного РПК. Получены новые сведения о предикторах эффективности применения неoadьювантного лечения. Продемонстрировано, что безрецидивная выживаемость выше у пациентов, у которых по данным МРТ отсутствует экстрамуральная венозная инвазия, а объем опухоли уменьшился > чем на 30%, отмечался отрицательный циркулярный край резекции по патоморфологическим данным, был выставлен полный или почти полный ответ опухоли (степень регресса опухоли p/mrTRG I-II). Выполненное исследование позволило установить, что общая выживаемость выше в группах пациентов, у которых по данным МРТ отсутствовала экстрамуральная венозная инвазия и степень регресса опухоли составляла mrTRG I-II, а также отмечался регресс или отсутствие метастатически пораженных лимфатических узлов.

Автором впервые была предложена оригинальная математическая модель предоперационного прогнозирования результатов неoadьювантного лечения, основанная на индивидуальных рисках возникновения рецидива.

Получены сведения об отсутствии значимых различий в выживаемости у пациентов с предполагаемым полным ответом, которым проводилось активное динамическое наблюдение (Watch and Wait) без выполнения хирургического вмешательства, и прооперированных пациентов.

Научная и практическая значимость работы

В диссертационном исследовании автором подробно изучены отелённые результаты использования неoadьювантного лечения РПК с последующим оперативным вмешательством. Проанализированы факторы, повышающие риск возникновения рецидива, знание которых позволяет скорректировать дальнейшую тактику ведения пациентов и снизить риск возникновения рецидива. Предложенные автором практические рекомендации

позволяют оптимизировать диагностический и лечебный алгоритм у пациентов с полным или «почти полным» на основе данных МРТ.

Полученные исследователем данные актуальны в отделениях лучевой диагностики, абдоминальной онкологии, а также химио- и лучевой терапии.

Основные результаты работы доложены и обсуждены на целевых российских и международных научно-практических конференциях и симпозиумах.

По материалам диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 5 статей – в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для соискателей ученой степени кандидата медицинских наук.

Оценка содержания и результатов работы

Диссертационная работа изложена на 155 страницах, построена по традиционному плану и оформлена в соответствии с требованиями ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации. Диссертация содержит достаточное количество иллюстративного материала (29 таблиц и 49 рисунков). Список литературы включает 11 отечественных и 148 зарубежных источников.

Во **введении** раскрыта актуальность проблемы и степень разработанность темы, изложены цель и задачи исследования, представлены положения, выносимые на защиту, научная новизна исследования, практическая значимость работы, данные по апробации и внедрению результатов исследования в практику.

В **обзоре литературы** автором детально проанализированы литературные источники по теме диссертационного исследования. Отражены анатомические особенности данной локализации, основные подходы хирургического и терапевтического лечения. Показано современное состояние как первичной диагностики рака прямой кишки, так и проблемы оценки его неоадьювантного

лечения. Все вопросы изложены логично и свидетельствуют об умении автора работать с научной литературой.

Во **второй главе** представлены материалы и методы исследования, характеристика включенных в исследование пациентов, подробно описана методика выполнения магнитно-резонансной томографии. Достоверность полученных результатов подтверждена с помощью статистической обработки с использованием современных прикладных программ.

В **третьей главе** рассматривалось изучение диагностических возможностей МРТ в оценке неoadьювантного лечения РПК. Показана высокая точность МРТ в сравнении с патоморфологическими данными таких показателей как: определение N-критерия, состояния циркулярной (потенциальной) границы резекции, наличие или отсутствие экстрамуральной венозной инвазии.

В **четвертой главе** были рассмотрены отдаленные результаты комплексного лечения местнораспространенного РПК. Автором выполнен анализ трехлетней безрецидивной и общей выживаемости больных после неoadьювантной химиолучевой терапии и последующего хирургического лечения. Получены сведения о МР- и патоморфологических предикторах эффективности неoadьювантного лечения. Автор уделяет особое внимание их совокупной оценке, в том числе с использованием патоморфологических данных, полученных уже после операции. Установлено, что такой подход позволяет получить дополнительную информацию о чувствительности первичной опухоли к неoadьювантному лечению и назначить оптимальное адьювантное лечение. В тоже время, использование предложенной математической модели прогнозирования вероятности возникновения рецидива позволяет скорректировать леченую тактику ещё на дооперационном этапе.

В **пятой главе** отражены сведения о выживаемости пациентов после неoadьювантного лечения РПК с предполагаемым полным ответом по данным МРТ. Проведено сравнение однолетней и двухлетней безрецидивной выживаемости у пациентов с проведенным хирургическим вмешательством и

группы пациентов с активным динамическим наблюдением, без оперативного вмешательства (тактика Watch and Wait). При этом установлено отсутствие значимых различий в частоте возникновения рецидивов, а двухлетняя выживаемость составила 84% и 86% соответственно.

Раздел «Обсуждение результатов исследования» вызывает интерес, поскольку в нём даётся логичное обобщенное резюме по проблеме научного исследования, проводится анализ и обсуждение полученных результатов, а полученные автором сведения сопоставляются с данными литературы.

Диссертация завершается выводами и практическими рекомендациями, которые соответствуют поставленным задачам. Данная диссертационная работа будет полезна не только врачам лучевой диагностики, но и онкологам.

Работа методически грамотно построена и хорошо иллюстрирована. При изучении диссертации и автореферата были выявлены единичные опечатки и неточности терминологии, но они не оказывают принципиального влияния на общее хорошее впечатление от работы.

По результатам диссертационной работы возник вопрос:

- 1) Согласно тенденциям, безоперационный подход ведения пациентов с предполагаемым полным ответом применяется преимущественно при раке нижнеампулярного отдела прямой кишки в связи с тем, что это позволяет избежать калечащей брюшно-промежностной экстерпации, в то время как при предполагаемом полном ответе опухоли средне- и верхнеампулярных отделов прямой кишки, пациентам всё равно выполняют низкую переднюю резекцию. Как Вы считаете, стоит ли избегать операций у пациентов с раком средне- и верхнеампулярных отделов прямой кишки и прибегать к тактике активного динамического наблюдения?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Гришко Павла Юрьевича «Возможности магнитно-резонансной томографии в оценке и прогнозе эффективности

неoadъювантного 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 – на основе данных общей и безрецидивной выживаемости определение наиболее значимых предикторов эффективности лечения на различных этапах ведения пациента.

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

Главный врач Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения "Городская больница №9",

доктор медицинских наук, профессор

Васильев С.В.

Подпись профессора С.В. Васильева «заверяю»



E-mail: vsv60@list.ru

Контактная информация:

197110, Санкт-Петербург, Крестовский пр., дом 18, 8 (812) 409-29-32

28.01.2021 г.