

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук Захаренко Александра Анатольевича на диссертационную работу Ивановой Анастасии Константиновны на тему: «Оптимизация тактики адъювантной химиотерапии у больных раком ободочной кишки с учетом клинико-морфологических характеристик», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология, медицинские науки

Актуальность темы исследования

Рак ободочной кишки находится на втором месте по заболеваемости раком среди населения РФ. Благодаря внедрению программ скрининга ранние формы рака выявляются чаще. Основным методом лечения ранних форм рака ободочной кишки остается хирургический - выполнение радикальной операции. В зависимости от стадирования на основании патоморфологического исследования послеоперационного материала оценивается необходимость назначения пациенту адъювантной химиотерапии. Таким образом, стадия заболевания в настоящее время является основным значимым параметром, который влияет на выбор тактики лечения у пациентов ранним раком ободочной кишки.

По оценке показателей 5-летней безрецидивной выживаемости и общей выживаемости у пациентов раком ободочной кишки очевидно, что на течение заболевания влияет не только стадия заболевания, но и другие параметры, в частности, биологические особенности опухоли, сопутствующие заболевания, образ жизни пациента. При метастатической стадии заболевания у больных раком ободочной кишки является стандартом определение молекулярно-генетического профиля опухоли перед планированием лечения, учитывается локализация опухоли, ведется поиск новых прогностических и предиктивных маркеров, однако, при раннем раке ободочной кишки таких работ практически нет.

Таким образом, обозначенная автором тема по поиску новых прогностических маркеров при операбельном раке ободочной кишке с целью улучшения результатов лечения демонстрирует актуальность диссертационной работы.

Научная новизна и практическая значимость исследования

Представленная диссертация посвящена изучению клинико-морфологических характеристик у пациентов операбельным раком ободочной кишки и влиянию их в совокупности на показатель безрецидивной выживаемости и, как результат, на тактику лечения.

В исследовании на достаточном клиническом материале изучены основные клинико-морфологические характеристики у пациентов раком ободочной кишки и выделены прогностические факторы, определяющие назначение комплексного лечения больным операбельным раком ободочной кишки вне зависимости от стадии заболевания: правосторонняя локализация опухоли, индекс пролиферации Ki 67, экспрессия хемокинового рецептора CXCR4. Разработана и внедрена шкала определения уровня экспрессии хемокинового рецептора CXCR4. На основании выделения групп прогноза сформулирован алгоритм по выбору адъювантной химиотерапии у пациентов операбельным раком ободочной кишки после выполненной радикальной операции. Основные положения работы могут быть рекомендованы для использования при лечении пациентов с операбельными стадиями рака ободочной кишки.

Степень обоснованности и достоверности научных положений,

выводов и рекомендаций

Достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций подтверждается достаточным количеством пациентов, широким спектром методологических подходов, свидетельствующим о высокой профессиональной подготовке исследователя.

Научные положения, выводы и рекомендации согласуются с целью диссертации, соответствуют поставленным задачам, которые в результате диссертационного исследования полностью выполнены.

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, 5 – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ. Результаты и основные положения диссертационной работы были доложены на научно-практических конференциях. Результаты исследования рекомендованы к использованию и внедрены в клиническую практику Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер».

Содержание и структура диссертации

Диссертационное исследование оформлено в классическом стиле в соответствии с требованиями ВАК и ГОСТ, изложено на 119 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 15 таблицами и 27 рисунками. Диссертация состоит из 4 глав, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций. Список литературы включает в себя 132 источника из них 23 отечественных и 109 зарубежных.

Введение традиционно включает в себя краткое обоснование актуальности исследования, научную и практическую значимость работы. На основании сформулированных данных построены цель и задачи работы.

В первой главе представлен обзор научной литературы, в котором автором излагаются имеющиеся в настоящее время методы лечения рака ободочной кишки, изученные факторы прогноза и актуальные проблемы в лечебной тактике, а далее последовательно описываются изучаемые прогностические маркеры и возможное их влияние на течение рака ободочной кишки, а также взгляд современных авторов на решение имеющихся проблем и пути их преодоления.

Во второй главе подробно представлены клинико-морфологические характеристики 113 пациентов, включенных в диссертационное исследование в период с 2010 по 2016 год, представлен общий дизайн исследования, стандарты наблюдения за пациентами с целью выявления прогрессирования опухолевого процесса. Описаны иммуногистохимический и молекулярно-генетический методы определения прогностических факторов. Показатель безрецидивной выживаемости и общей выживаемости оценивались с помощью процедуры Каплана-Майера, значимость различий между сравниваемыми группами (однофакторный анализ) определялась с помощью логарифмического рангового критерия (log-rank test), с целью проведения многофакторного анализа использовался регрессионный метод Кокса. Выполнялось вычисление отношения рисков и 95% доверительных интервалов для них.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований. Оцениваются клинико-морфологические характеристики у пациентов с II и III стадией рака ободочной кишки и влияние их на течение заболевания, возникновение ранних рецидивов, отдаленных метастазов. Наглядно представлено влияние высокой экспрессии хемокинового рецептора CXCR4 (более 30%) в опухолевой ткани, ассоциированное с более агрессивным течением опухолевого процесса, высокой частотой полиорганного

метастазирования при прогрессировании и более низкой безрецидивной выживаемостью. С помощью однофакторного анализа выявлены наиболее значимые для прогноза факторы как при II стадии (правосторонняя локализация первичной опухоли ($p=0,0390$), пролиферативная активность Ki 67 менее 30% ($p<0,0001$), экспрессия хемокинового рецептора CXCR4 выше 30% ($p=0,0008$) так и при III стадии рака ободочной кишки (экспрессия хемокинового рецептора CXCR4 выше 30% ($p=0,0001$)).

В четвертой главе значимость исследуемых факторов подтверждается многофакторной моделью, создается уравнение вычисления срока безрецидивной выживаемости у пациентов раком ободочной кишки на основании уровня экспрессии хемокиновых рецепторов, разрабатывается алгоритм назначения адъювантной химиотерапии.

В обсуждении исследователь обобщает собственные данные и обосновывает основные положения диссертационной работы. Выводы диссертации базируются на полученных в ходе работы данных, вполне аргументированы.

В целом работа написана грамотно, в достаточной степени иллюстрирована рисунками и таблицами. Системный подход диссертанта к решению поставленной задачи дает основание квалифицировать исполнителя как зрелого научного работника, умеющего ставить основные проблемные вопросы и грамотно оценивать результаты исследования.

Замечания по работе

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет, имеющиеся стилистические неточности и опечатки в тексте диссертации не сказываются на общей положительной оценке выполненной работы.

По результатам диссертационной работы возникли следующие вопросы:

1. В своей работе Вы оценивали экспрессию хемокиновых рецепторов только на опухолевых клетках. Скажите пожалуйста, почему Вы не оценивали уровень экспрессии CXCR4 в опухолевом микроокружении?

2. Согласно действующим клиническим рекомендациям сроки начала адъювантной терапии у больных раком ободочной кишки не должны превышать 60 дней. Какие средние сроки начала химиотерапии после проведения хирургического вмешательства в Вашем исследовании?

Заключение

Диссертационная работа Ивановой Анастасии Константиновны на тему «Оптимизация тактики адъювантной химиотерапии у больных раком ободочной кишки с учетом клинико-морфологических характеристик», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология, медицинские науки является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача - повышение эффективности лечения больных раком ободочной кишки путем оптимизации адъювантного противоопухолевого лечения с учетом результатов анализа их клинико-морфологических характеристик.

По своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости работа соответствует п.9,10 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 г.

№ 335, от 02.08.201 г. № 748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, с изменениями, внесенными Постановлениями Правительства РФ от 26.05.2020 г. № 751, от 20.03.2021 г. № 426), а её автор, Иванова Анастасия Константиновна, заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук.

Официальный оппонент

Заведующий кафедрой онкологии ФПО
руководитель отдела онкохирургии НИИ
хирургии и неотложной медицины
«ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова»
Минздрава России
д.м.н., доцент

Захаренко Александр Анатольевич

Подпись д.м.н., Захаренко А.А. заверяю

Подпись руки заверяю: *Захаренко А.А.*
Специалист по кадрам
О.С. Померанцева
О.С. Померанцева 2022 г.

Ученый секретарь ФГБОУ ВО
«ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова»
Минздрава России
д.м.н., профессор



В.Ф. Беженарь

Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург,
ул. Льва Толстого, дом 6-8
E-mail: usovet@spb-gmu.ru