

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, руководителя отделения абдоминальной хирургии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кригера Андрея Германовича о диссертационной работе Сушкова Олега Ивановича по теме: «Перитонеальный карциноматоз у больных раком толстой кишки», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.17 – «Хирургия»; 14.01.12 – «Онкология».

Актуальность темы диссертации

Диссертационная работа Сушкова О.И. выполнена в рамках актуальной проблемы, связанной с особенностями лечения больных раком толстой кишки (РТК) с перитонеальным карциноматозом (ПК). Актуальность темы, нашедшей свое отражение в представленной работе, объясняется тем обстоятельством, что несмотря на значительные успехи в лечении рака толстой кишки, развитие перитонеального карциноматоза у этой категории пациентов существенно ухудшает выживаемость, снижает качество жизни. Принимая во внимание диссеминированный характер заболевания, долгое время выполнение системной химиотерапии было единственно возможным способом лечения, который не позволял надеяться на излечение, целью его было продление жизни этой безнадежной категории пациентов. Надо отметить, что появление современных химиопрепаратов не привело к кардинальному улучшению показателей общей выживаемости (ОВ) у больных с карциноматозом. Медианные показатели ОВ пролеченных таким способом больных не превышают двух лет. Целесообразность выполнения хирургических вмешательств при перитонеальном карциноматозе у больных колоректальным раком долгое время оставалась сомнительной, что было обусловлено, как неудовлетворительными непосредственными, так и

отдаленными результатами лечения. Появление концепции заключающейся в необходимости совмещения циторедуктивной операции (ЦО), направленной на удаление визуально определяемых опухолевых узлов из брюшной полости, с последующим проведением гипертермической внутрибрюшной химиотерапии (ГВБХТ), целью которой является удаление микропроявлений заболевания, существенно изменило прогнозы у этих пациентов. В то же время на сегодняшний день остается нерешенным ряд вопросов, касающихся подходов к больным с возвратом перитонеального карциноматоза, в литературе имеются противоречивые данные исследований по отдалённым результатам лечения больных раком толстой кишки с карциноматозом, нет чёткого понимания в отношении прогностических факторов, влияющих на показатели выживаемости. Подобные обстоятельства создают необходимость проведения исследования, призванного разработать комплексный подход к лечению этой тяжелой категории больных. В совокупности указанные обстоятельства обуславливают актуальность проведённого исследования.

Научная новизна

Новизна диссертационного исследования Сушкова О.И. определяется тем, что впервые в ходе диссертационного исследования на репрезентативном материале произведена оценка эффективности комплексного комбинированного подхода к больным раком толстой кишки с перитонеальным карциноматозом, заключающегося в проведении циторедуктивных операций с гипертермической внутрибрюшной химиотерапией с последующей системной химиотерапией, дальнейшем наблюдении с целью выявления раннего рецидива карциноматоза и оценкой возможности выполнения повторной циторедуктивной операции с внутрибрюшной химиотерапией. Произведена оценка непосредственных и отдаленных результатов лечения больных с использованием данного подхода.

Помимо этого, были определены факторы, ассоциированные с повышенным риском развития послеоперационных осложнений после выполнения циторедуктивных операций, а также установлены факторы,

ухудшающие показатели общей и безрецидивной выживаемости. Впервые у больных раком толстой кишки с перитонеальным карциноматозом был проведен корреляционный анализ, позволивший установить зависимость между уровнем экспрессии генов эпителиально-мезенхимального перехода, в карциноматозном узле по отношению к первичной опухоли. Была изучена частота мутаций генов семейства *RAS* и *BRAF* в первичной опухоли и карциноматозных узлах. Было показано, что при назначении химиотерапии необходимо учитывать возможность существования дискордантности по мутационному статусу в первичной опухоли и карциноматозных узлах.

Степень завершенности исследования и качество оформления работы

Диссертационная работа Сушкова О.И. изложена на 203 страницах машинописного текста и состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 131 отечественный и зарубежный источник. В диссертации имеется 27 таблиц и 34 рисунка.

Введение сформулировано в традиционном стиле и отражает необходимость планирования и выполнения этой работы, её цели и основные положения, выносимые на защиту, результаты исследования, их теоретическое и практическое значение.

В главе 1 проведен анализ современной литературы, посвященной проблеме лечения ПК у больных РТК. Рассматриваются вопросы эпидемиологии, патогенеза карциноматоза, механизма диссеминации и образования карциноматозного узла. Достаточно подробно изложены результаты оригинальных исследований, посвященных лечению ПК у больных РТК с использованием циторедуктивной хирургии и интраоперационной внутрибрюшной химиотерапией. Значительное внимание уделяется статьям, посвящённым изучению факторов прогноза выживаемости и развития осложнений, прогнозированию эффективности лечения больных с ПК.

Во 2 главе представлены материал и методы исследования, дана общая характеристика больных группы первичных ЦО. Описаны все методы обследования больных, примененные в исследовании. Также в «материалах и методах» описана концепция применённого в работе комплексного подхода при лечении больных РТК с ПК, рассмотрены и проиллюстрированы типы циторедуктивных вмешательств при перитонеальном карциноматозе.

В главе 3 представлен анализ непосредственных результатов первичных ЦО с ГВБХТ. Были оценены продолжительность вмешательства, уровень кровопотери, послеоперационный койко-день, а также частота послеоперационных осложнений. Подробно разобраны осложнения, развившиеся после первичных ЦО. В работе выполнен однофакторный и многофакторный анализ различных факторов риска развития осложнений при выполнении циторедуктивных операций с ГВБХТ.

В 4 главе приведены данные о системной химиотерапии, которую получали больные после операций по поводу перитонеального карциноматоза. Представлен анализ частоты и локализации рецидивов заболевания, данные о дальнейшем лечении. В этой главе автор также привел данные по местным рецидивам карциноматоза и повторных циторедуктивных операциях по поводу рецидивов карциноматоза. На основании полученных результатов делается заключение о возможности выполнения и целесообразности повторных циторедуктивных операций у отобранной категории больных с рецидивом карциноматоза.

Глава 5 посвящена анализу отдаленных результатов лечения. Она включает данные по общей и безрецидивной выживаемости больных. В ней проведен одно- и многофакторный регрессионный анализ факторов, влияющих на общую и безрецидивную выживаемость у больных раком толстой кишки с перитонеальным карциноматозом. Полученные результаты позволили определить независимые негативные факторы прогноза в отношении общей и безрецидивной выживаемости. В этой же главе

представлены результаты генетических исследований, выполненных у больных РТК с ПК.

В 6 главе рассмотрены результаты лечения больных, у которых по различным причинам не были выполнены циторедуктивные операции с полной циторедукцией. Были изучены, как непосредственные, так и отдаленные результаты лечения в этой группе. В этой главе делается вывод, что выполнение лапаротомии с диагностической целью не ведет к увеличению осложнений и летальности у этой категории пациентов.

Заключение написано в резюмирующем стиле, в нем изложены основные этапы и данные, полученные при анализе результатов исследования. Диссертация Сушкова О.И. перспективна по своей актуальности и научной значимости. Автор способен грамотно формировать научные положения и обобщающие выводы.

Обоснованность и достоверность полученных результатов, сформулированных выводов и рекомендаций

Дизайн исследования соответствует поставленным целям и задачам. Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне с использованием необходимых методов исследования. Проведение исследования одобрено этическим комитетом. Методы исследования соответствуют поставленным задачам. Полученные результаты и выводы, содержащиеся в диссертации, научно обоснованы и достоверны. Анализ результатов исследования проведен автором с использованием принципов доказательной медицины, что подтверждается обоснованным выбором методов статистической обработки данных. Это дало возможность определить существующий уровень статистической значимости по исследуемым факторам прогноза выживаемости больных раком толстой кишки с карциноматозом и определить при помощи сох-регрессионного анализа факторы, ухудшающие показатели безрецидивной выживаемости. Помимо этого установлено, что между уровнем экспрессии для 10 из 11 генов, входящих в панель для определения эпителиально-мезенхимального

перехода, в карциноматозных узлах больных РТК с ПК, перенесших ЦО с ГВБХТ, по отношению к первичной опухоли имеется связь умеренной силы. В то же время, статистически значимое влияние уровня экспрессии генов данной панели на показатели ОВ отсутствует. Установлено, что наличие мутации в гене *BRAF* первичной опухоли больных РТК с ПК, перенесших ЦО и ГВБХТ, ассоциировано с худшими показателями общей выживаемости. Все выше перечисленное и определяет высокую достоверность полученных автором результатов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Применение дифференцированного подхода при определении показаний к циторедуктивным операциям с ГВБХТ у больных РТК с ПК позволит избежать выполнения необоснованных операций и улучшить результаты лечения больных. Динамический контроль за первично оперированными больными будет способствовать своевременному выявлению возврата заболевания и раннему началу лечения, что будет способствовать улучшению показателей общей выживаемости у этой тяжелой группы пациентов.

Уровень внедрения результатов исследования

Результаты диссертационной работы Сушкова Олега Ивановича внедрены в работу отделения онкологии и хирургии ободочной кишки и консультативной поликлиники ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, а также в практике колопроктологических отделений №7 и 5 государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы». Помимо этого, результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры колопроктологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Заключение

Диссертация Сушкова Олега Ивановича по теме: «Перитонеальный карциноматоз у больных раком толстой кишки» является законченной

научно—квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи, имеющей существенное значения как для хирургии, так и для онкологии.

Диссертация полностью соответствует требованиям п.п. 9 - 10, установленным Положением о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (с изменениями и дополнениями от 21 апреля 2016 г. №335 и от 01 октября 2018 г. №1168), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.17 – «Хирургия» и 14.01.12 – «Онкология».

**Заведующий отделением абдоминальной хирургии
ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского»
Минздрава России
Доктор медицинских наук по специальности
14.01.17 – Хирургия, профессор**

Кригер Андрей Германович

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 27.
Телефоны: +7(499)236-90-80; +7(985)760-06-33; <http://www.vishnevskogo.ru>
e-mail: vishnevskogo@ixv.ru

Подпись д.м.н., профессора Кригера А.Г.
«заверяю»:

**Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ хирургии
им. А.В. Вишневского» Минздрава России
доктор медицинских наук**

Степанова Юлия Александровна
Телефоны: +7(499)-236-50-60 <http://www.vishnevskogo.ru>

e-mail: stepanovaua@mail.ru



21.02.2020 г.