

## ОТЗЫВ

официального оппонента – доктора медицинских наук, заместителя генерального директора по хирургии, заведующего отдела торакоабдоминальной онкохирургии Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, **Рябова Андрея Борисовича** 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.**

Диссертационная работа соискателя ученой степени доктора медицинских наук Сушкова О.И. посвящена проблеме лечения больных раком толстой кишки с метастазированием опухоли по брюшине. Актуальность заявленной темы не вызывает сомнения, поскольку за последнее десятилетие по данным «О состоянии онкологической помощи населению России», распространенность колоректального рака (КРР) выросла практически на пятьдесят процентов и, в настоящее время, он занимает 2-е место у мужчин и 3-е у женщин. Такое увеличение распространенности неизбежно привело к росту числа больных с 4 стадией заболевания, в том числе и с перитонеальным карциноматозом (ПК). Без сомнения, прогноз пациентов с карциноматозом наихудший среди больных с метастазами других локализаций, и хуже он может быть только при сочетании ПК с экстраабдоминальным поражением. Системная химиотерапия долгое время оставалась единственной лечебной опцией, предлагаемой больным с таким распространением заболевания. Однако результаты лечения были неутешительны. Продолжительность жизни

больных с диагнозом ПК исчислялась месяцами. Стоит сказать, что появление таргетных препаратов улучшило прогноз больных, но не привело к кардинальному улучшению показателей общей выживаемости (ОВ), продолжительность жизни таких пациентов составляла около полутора лет.

Еще 20-30 лет назад, целесообразность выполнения циторедуктивных вмешательств у больных КРР с ПК, ставилась под сомнение. С появлением концепции, предложенной Sugarbaker, предлагающей относиться к карциноматозу, как локорегионарному проявлению заболеванию, ситуация изменилась. Циторедуктивная хирургия стала тем инструментом, который позволяет удалить первичную опухоль, визуально определяемые опухолевые очаги, а интраперитонеальная химиотерапия была призвана воздействовать на свободные опухолевые клетки. Подобная стратегия абсолютно не исключала системной химиотерапии из арсенала онколога, наоборот: проведение ее у больных, перенесших ЦО, было обязательно и полностью соответствовало отношению к ПК, как к системному заболеванию. В настоящее время абсолютно понятно, что лишь данный подход у ряда больных КРР с ПК может обеспечить если не полное выздоровление, то существенное увеличение продолжительности жизни. В то же время на сегодняшний день остается нерешенным ряд вопросов, касающихся отбора больных на травматичные циторедуктивные операции. В этой связи большое значение имеет четкое понимание тех прогностических факторов, учет которых на дооперационном этапе поможет выбрать правильную стратегию и улучшить результаты лечения. Все выше сказанное объясняет актуальность и обосновывает необходимость проведения исследования, направленного на улучшение результатов лечения этой тяжелой категории больных.

#### **Достоверность, новизна исследования и полученных результатов.**

Диссертационная работа Сушкова О.И. выполнена высоком научно-методическом уровне. В основу представленного в диссертации исследования положен анализ результатов лечения 117 больных раком

толстой кишки с карциноматозом брюшины, находившихся на лечении в ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава РФ в период с 2010 по 2018 год. Достоверность полученных результатов обусловлена большим клиническим материалом, применением адекватных способов статистической и математической их обработки. Личное участие автора отмечено на всех этапах проводимого исследования. Им был проведен анализ литературных данных, сформулированы цель и задачи исследования, произведен набор больных и дальнейшее наблюдение за ними. После завершения исследования автором выполнен анализ полученных результатов, который и нашел отражение в диссертации. В исследовании оценена выживаемость больных раком толстой кишки с карциноматозом брюшины после выполнения циторедуктивных операций с интраоперационной внутрибрюшной химиотерапией. Больные после операции получали системную химиотерапию и проходили регулярные клиничко-инструментальные обследования. Необходимо отметить, что у ряда пациентов после выявления рецидива карциноматоза удалось выполнить повторные циторедуктивные операции с внутрибрюшной химиотерапией, что улучшило прогноз у этих больных. В работе представлен анализ как непосредственных, так и отдаленных результатов лечения пациентов с использованием данного подхода.

Важной частью работы стало выявление факторов негативного прогноза общей и безрецидивной выживаемости. Научной новизной также обладают генетические исследования, представленные в диссертационной работе. В частности, корреляционный анализ позволил установить зависимость между уровнями экспрессии ряда генов в опухоли и метастатическом узле. Также была оценена частота мутаций генов семейства *RAS* и *BRAF* в опухоли и метастазах на брюшине и прогностическая значимость этих мутаций.

Сформулированные в работе научные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации основаны на анализе

достаточного числа клинических наблюдений, что и определяет достоверность полученных результатов. Использование в работе корреляционного многофакторного анализа повышают степень достоверности полученных данных.

### **Практическая значимость исследования.**

Проведенное автором исследование наглядно показало эффективность примененного подхода у больных колоректальным раком с распространением опухоли по брюшине. При этом наилучшие показатели выживаемости удалось достичь у больных с минимальными значениями перитонеального ракового индекса и отсутствии внебрюшинных метастазов. Напротив, значения индекса карциноматоза более 6, локализация первичной опухоли в правой половине ободочной кишки, наличие метастазов других локализаций ассоциировано с худшей выживаемостью. Таким образом показано, что целесообразно учитывать данные факторы при отборе больных на травматичные циторедуктивные вмешательства.

Не менее важным результатом работы является практическая рекомендация об оправданности повторных циторедуктивных операций у отобранных больных раком толстой кишки с рецидивом карциноматоза, о чем свидетельствует увеличение показателей выживаемости в этой группе. Справедлива еще одна рекомендация, в которой говорится, что регулярные, клинико-инструментальные обследования больных, перенесших циторедуктивные операции, направленные на раннее выявление возврата карциноматоза позволяют выделить группу больных, подлежащих повторной циторедуктивной операции.

### **Структура и содержание диссертации, основные результаты.**

Диссертация Сушкова Олега Ивановича построена по классическому принципу и состоит из введения, шести глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа представлена на 203

страницах текста и состоит, список литературы включает 131 источник. Диссертационная литература иллюстрирована 27 таблицами и 34 рисунками.

Во введении автором обоснована актуальность выбранной темы работы, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость, а также положения, выносимые на защиту.

Первая глава диссертации представляет анализ современной литературы по данной теме и подробно рассматривает проблему лечения карциноматоза у больных колоректальным раком. Автор структурировал литературный обзор на подглавы, что существенно облегчает восприятие материала и помогает лучше ориентироваться в тексте. Рассматриваются как практические, так и теоретические аспекты выполнения циторедуктивных операций, гипертермической внутрибрюшной химиотерапии. Необходимо отметить достаточное число приведенных результатов оригинальных исследований, позволяющих представить себе современное состояние проблемы, перспективные направления. В литобзоре подробно рассматриваются вопросы, касающиеся факторов прогноза выживаемости и развития осложнений у пациентов после циторедуктивных операций.

Вторая глава посвящена описанию дизайна исследования, здесь раскрыта общая характеристика больных группы первичных циторедуктивных вмешательств. Во второй главе также охарактеризованы клинико-инструментальные методы пред- и послеоперационного обследования больных. Здесь же описаны и иллюстрированы варианты хирургических вмешательств при различных локализациях карциноматозного поражения органов брюшной полости. В этой же главе представлена концепция комплексного подхода при лечении больных раком толстой кишки с карциноматозом. Помимо этого подробно описаны методы статистической обработки результатов.

Третья глава целиком представляет анализ непосредственных результатов первичных циторедуктивных операций с гипертермической внутрибрюшной химиотерапией. Помимо оценки продолжительности

операции, кровопотери, сроков пребывания больного в стационаре после операции и частоты послеоперационных осложнений, в этой главе проведен регрессионный анализ факторов риска развития этих осложнений. Ряд развившихся осложнений проиллюстрирован клиническими примерами из работы.

В четвертой главе описано все то, что происходило с пациентами после первичных циторедуктивных вмешательств. Представлены схемы системной химиотерапии, которую проходили больные, как после первичных, так и после повторных циторедуктивных вмешательств. В этой главе также проведен анализ частоты и локализации возврата заболевания. Представлена информация о дальнейшем лечении рецидивов. Особое внимание уделено повторным циторедуктивным операциям по поводу рецидива перитонеального карциноматоза. Опираясь на полученные результаты, и, прежде всего, показатели выживаемости, автор делает вывод о целесообразности повторных циторедуктивных операций у ряда больных с возвратом перитонеального карциноматоза.

В пятой главе приведен анализ отдаленных результатов. Представлены данные общей и безрецидивной выживаемости больных. Существенную часть главы занимают разделы, в которых автор привел результаты регрессионного анализа ряда факторов, оказывающих влияние на общую и безрецидивную выживаемость больных с карциноматозом, перенесших циторедуктивные операции с внутрибрюшной химиотерапией. Значимым результатом, приведенным в главе, следует считать те независимые негативные факторы прогноза, которые, как следует из исследования, ухудшают общую и безрецидивную выживаемость. Отдельный раздел главы посвящен результатам генетических исследований у оперированных больных, которые не только могут нести практическую ценность, но и быть заделом для будущих исследований в этом направлении.

В шестой главе приведены результаты лечения больных, у которых оперативные вмешательства по разным причинам были ограничены

эксплоративной лапаротомией, наложением обходного анастомоза, формированием кишечной стомы. Иными словами, здесь представлены результаты лечения той группы больных, где для определения возможности и целесообразности циторедукции потребовалось выполнение лапаротомии. Надо отметить, что такой подход не стал причиной послеоперационной летальности ни в одном наблюдении, что делает логичным вывод о его целесообразности в спорных ситуациях.

Заключение резюмирует проведенное исследование, отражая его основные этапы и полученные результаты. Выводы обоснованно вытекают из содержания работы, соответствуя цели и задачам исследования. Принципиальных замечаний к диссертации нет.

### **Заключение**

Таким образом, диссертация Сушкова Олега Ивановича: «Перитонеальный карциноматоз у больных раком толстой кишки», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании полученных результатов решена важная для отечественного здравоохранения научная проблема – улучшение результатов лечения больных раком толстой кишки с перитонеальным карциноматозом. По своей актуальности, методическому уровню выполнения, научной новизне, практической значимости полученных результатов, диссертация Сушкова О.И. полностью соответствует требованиям п.п. 9 – 10 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства РФ № 842 от 24.09.13, в редакции Постановления Правительства Российской Федерации № 1024 от 28.08.2017), а ее автор заслуживает присуждения степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.17 – «Хирургия» и 14.01.12 – «Онкология».

Заместитель генерального директора по хирургии, заведующий  
отделом торакоабдоминальной онкохирургии МНИОИ имени П.А. Герцена –  
филиала федерального государственного бюджетного учреждения  
«Национальный медицинский исследовательский радиологический центр»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Доктор медицинских наук  
(14.01.12 – «Онкология»)

Рябов Андрей Борисович

Адрес: 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д.3

Телефоны: 8 (903)5805183;

e-mail: ryabovdoc@mail.ru

Подпись д.м.н. Рябова А. Б. «заверяю»,

Ученый секретарь МНИОИ им. П.А. Герцена –  
филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Минздрава России



Жарова Елена Петровна

Телефоны: +7 (495) 945-78-03

e-mail: mnioi.nmicr.ru

*28 февраля* 2020 г.