

“Утверждаю”

Директор ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих»

Минздрава России

Академик РАН

д.м.н., профессор Ю.А. Шелыгин

“ 29 ” ноября 2019 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Федерального государственного бюджетного учреждения
«Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации**

Диссертация на тему: **«Перитонеальный карциноматоз у больных раком толстой кишки»** была выполнена на базе ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Соискатель, Сушков Олег Иванович, в 1998 году окончил Российский Государственный Медицинский Университет по специальности лечебное дело и поступил в клиническую ординатуру в ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России по специальности колопроктология. С 2000 года работал хирургом-проктологом в отделении общей и лапароскопической колопроктологии Центра. С 2005 года работал в должности младшего научного сотрудника, с апреля 2007 года – научного сотрудника, а с мая 2008 года - старшего научного сотрудника того же отделения. С 2011 года работает в должности старшего научного сотрудника отдела онкологии и хирургии ободочной кишки. В 2006 году успешно защитил кандидатскую

диссертацию на тему: "Непосредственные и отдаленные результаты лапароскопических операций по поводу рака правой половины ободочной кишки".

Научный консультант - Доктор медицинских наук, профессор Ачкасов С.И.

Научный консультант - Доктор медицинских наук Чернышов С.В.

Оценка выполненной соискателем работы.

Работа посвящена улучшению результатов лечения больных раком толстой кишки с перитонеальным карциноматозом. Результаты проведенного исследования, а также накопленный практический опыт позволяют утверждать, что выполнение циторедуктивных операций с гипертермической внутрибрюшной химиотерапией целесообразно и оправдано у больных раком толстой кишки с перитонеальным карциноматозом, особенно при небольших значениях перитонеального карциноматозного индекса и отсутствии внебрюшинных метастазов. Данное утверждение опирается на тот факт, что подобный подход позволяет у ряда больных (29,1%) добиться если не полного выздоровления, то пережития ими пятилетнего срока наблюдения, в то время, как следует из данных литературы, системная химиотерапия в качестве альтернативы не может обеспечить продолжительность жизни более 2 лет у этой категории больных. Выявленные факторы риска развития послеоперационных осложнений, помогут в дальнейшей практической деятельности более взвешенно подходить к отбору больных на циторедуктивные операции. Применение и учет обнаруженных в ходе исследования факторов, негативно влияющих на общую выживаемость, может способствовать более правильному отбору пациентов на комбинированное лечение и способствовать улучшению результатов лечения. Опираясь на данные исследования, можно утверждать, что выполнение повторных и последующих циторедуктивных операций у больных раком толстой кишки с рецидивом перитонеального карциноматоза

оправдано и целесообразно, так как позволяет у ряда больных добиться полной циторедукции и увеличить показатели общей выживаемости.

Личное участие соискателя ученой степени в получении научных результатов, изложенных в диссертации.

Диссертационная работа, представленная Сушковым О.И., является законченным научным исследованием, выполненным автором самостоятельно. Материалом для работы служили данные, полученные при лечении 119 больных раком толстой кишки с перитонеальным карциноматозом. Автор провел анализ отечественной и зарубежной литературы по данной проблеме. Были сформулированы цель и задачи диссертации. Лично автором выполнялись циторедуктивные операции с внутрибрюшной химиотерапией, а данные по больным заносились в базу исследования. Также проводился мониторинг и обследование оперированных больных. Проведен статистический анализ полученных данных. Были подготовлены публикации в журналах, патент по материалам настоящей работы, а также сделаны доклады на конференциях. На основании полученных результатов сформулированы основные положения диссертации, выводы и практические рекомендации.

Степень достоверности результатов проведенных исследований.

Научные положения, результаты исследования, выводы и практические рекомендации диссертации основаны на анализе достаточного числа клинических наблюдений, объективных методов диагностики и инструментального обследования, что и определяет достоверность результатов работы. Для решения поставленных задач в работе использованы современные методы исследования. Результаты исследования подтверждают положения, выносимые на защиту, найдя свое отражение в выводах и практических рекомендациях, сформулированных на основании полученных данных.

Новизна и практическая значимость полученных результатов.

Впервые 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.

С помощью методов математической статистики определены факторы, ассоциированные с повышенным риском развития послеоперационных осложнений после выполнения циторедуктивных операций.

Также, с использованием многофакторного регрессионного анализа установлены факторы, ухудшающие показатели общей и безрецидивной выживаемости. Таким образом, установлена категория пациентов с перитонеальным карциноматозом, у которых выполнение циторедуктивных операций и внутрибрюшной химиотерапии может обеспечить наилучшие показатели выживаемости.

Впервые у больных раком толстой кишки с перитонеальным карциноматозом был проведен корреляционный анализ, позволивший установить зависимость умеренной силы между уровнем экспрессии для 10 из 11 генов, входящих в панель для определения эпителиально-мезенхимального перехода, в карциноматозном узле по отношению к первичной опухоли.

Впервые у больных раком толстой кишки с перитонеальным карциноматозом была изучена частота мутаций генов семейства *RAS* (*KRAS* и *NRAS*) и *BRAF* в первичной опухоли и карциноматозных узлах. Проведенный регрессионный анализ установил, что лишь наличие мутации в гене *BRAF* первичной опухоли ухудшает показатели общей выживаемости больных. Также показано, что при назначении химиотерапии необходимо учитывать возможность существования дискордантности по мутационному статусу в первичной опухоли и карциноматозных узлах.

Таким образом, результаты проведенного исследования, а также накопленный нами практический опыт позволяют утверждать, что выполнение циторедуктивных операций с гипертермической внутрибрюшной химиотерапией целесообразно и оправдано у больных раком толстой кишки с перитонеальным карциноматозом, особенно при небольших значениях перитонеального карциноматозного индекса (ПКИ менее 6) и отсутствии внебрюшинных метастазов.

Значение полученных соискателем результатов исследования.

Основные положения диссертации используются в практической деятельности ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н.Рыжих» Минздрава России и Городской клинической больницы №24 Департамента здравоохранения города Москвы. Результаты исследования используются в учебном процессе кафедры колопроктологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России.

Ценность научных работ соискателя заключается в том, что был предложен и внедрен комплексный подход в лечении больным раком толстой кишки с перитонеальным карциноматозом, заключающийся в проведении циторедуктивной операции с гипертермической внутрибрюшной химиотерапией с последующей системной химиотерапией, дальнейшем наблюдении с целью выявления раннего рецидива карциноматоза и оценкой возможности выполнения повторной циторедуктивной операции. Предложенный метод позволил добиться хороших отдаленных результатов лечения.

Область исследования, выполненного Сушковым О.И., соответствует специальностям 14.01.17 – Хирургия, 14.01.12 — Онкология.

Полнота изложения материалов диссертации.

Материалы диссертации доложены на:

- 1) VIII Европейский конгресс ассоциации колопроктологов ESCP, сентябрь 2014, Барселона, Испания.

- 2) IX Европейский конгресс ассоциации колопроктологов ESCP, 23-25 сентября 2015, Дублин, Ирландия.
- 3) X Европейский конгресс ассоциации колопроктологов ESCP, 23-25 сентября 2016, Милан, Италия.
- 4) European Human Genetics Conference 2013, 8-11.06, г. Париж.
- 5) Всероссийский Съезд колопроктологов «Оперативная и консервативная колопроктология: современные технологии для высокого качества жизни пациентов» и Объединенный Каспийский и Байкальский форум по проблемам ВЗК» 25-27.08.2016 г. Г. Астрахань, Российская Федерация.
- 6) XV Асамблея «Здоровье Москвы», г. Москва, 29-30 ноября 2016 года.
- 7) Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы онкологии и радиотерапии — современные технологии в паллиативной онкологии», г. Ялта 9-10 декабря 2016 года.
- 8) Национальный хирургический конгресс совместно с XX юбилейным съездом РОЭХ 4-7 апреля 2017. Москва.
- 9) XII международный симпозиум по колоректальной хирургии, 25-26 мая 2017, Лодзь, Польша.
- 10) IV Научно-практическая конференция краснодарского регионального отделения РШКХ «Нерешенные проблемы и спорные вопросы колопроктологии» 08.09.2017 г., г. Краснодар.
- 11) Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием, посвященная 120-летию А.Н. Рыжих. 26-28 октября 2017, г. Воронеж;
- 12) 30-й Всемирный юбилейный Конгресс Международной ассоциации хирургов, гастроэнтерологов и онкологов — IASGO (Москва, сентябрь 2018).
- 13) 45-я научная сессия ЦНИИГ «Вопросы онкологии в практике гастроэнтеролога», Москва 1 марта 2019 г.

14) Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи», Санкт-Петербург 20-23 июня 2019 г.

15) Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Российский колопроктологический форум», 10-12 октября 2019, г. Самара.

По материалам диссертационной работы опубликовано 17 печатных работ в журналах, рекомендованных ВАК:

1. Шелыгин, Ю.А. Роль циторедуктивной хирургии и внутрибрюшной интраоперационной химиотерапии в лечении рака толстой кишки с перитонеальным карциноматозом / Ю.А. Шелыгин, С.И. Ачкасов, О.И. Сушков [и др.] // Колопроктология. — 2017. — № 1 (59). — С. 59-64.

2. Шелыгин, Ю.А. Повторные циторедуктивные операции с внутрибрюшной интраоперационной химиотерапией у больных раком толстой кишки с рецидивом перитонеального карциноматоза / Ю.А. Шелыгин, О.И. Сушков, С.И. Ачкасов [и др.] // Колопроктология. — 2017 — № 4 — С. 67-73.

3. Сушков, О.И. Перитонеальный карциноматоз при раке толстой кишки. Подходы к лечению (обзор литературы) / О.И. Сушков, С.И. Ачкасов // Колопроктология. — 2016. — № 4 (58). — С. 69-80.

4. Поспехова, Н.И. Эпителиально-мезенхимальный переход при колоректальном раке разных стадий / Н.И. Поспехова, В.П. Шубин, А.С. Цуканов, В.Н. Кашников, С.А. Фролов, С.И. Ачкасов, О.И. Сушков [и др.] // Молекулярная медицина, №1Б 2015, с. 34-38.

5. Шелыгин, Ю.А. Анализ экспрессии микроРНК miR-200с и miR-145 в колоректальных раках разных молекулярно-генетических подтипов / Ю. А. Шелыгин, В. П. Шубин, С. А. Фролов, С. И. Ачкасов, О.И. Сушков [и др.] // Доклады Академии наук. Том 463, №4, стр. 491-495.

6. Шубин, В.П. Частота и спектр мутаций в гене KRAS при раке толстой кишки разной локализации и раке анального канала / В.П. Шубин,

Н.И. Поспехова, А.С. Цуканов, Е.Г. Рыбаков, М.В. Панина, О.И. Сушков [и др.] // Медицинская генетика. — 2014. — № 5. — С. 31-35.

7. Ачкасов, С.И. Местно-распространенный рак сигмовидной кишки с карциноматозом и многократными рецидивами. 15 лет наблюдения / С.И. Ачкасов, М.С. Лихтер, О.И. Сушков [и др.] // Колопроктология. — 2018. — № 1. — С. 57-62.

8. Назаров, И.В. Местные рецидивы рака ободочной кишки. Обзор литературы / И.В. Назаров, О.И. Сушков, Д.Г. Шахматов // Колопроктология. — 2018. — № 1. — С. 87-95.

9. Сушков, О.И. Возможно ли имплантационное метастатическое поражение почки при колоректальном раке? / О.И. Сушков, М.С. Лихтер, О.А. Майновская [и др.] // Урология. — 2018. — № 6. — С. 118-121. — <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2018.6.118-121>.

10. Шубин, В.П. Роль эпителиально-мезенхимального перехода в развитии колоректального рака (обзор литературы) / Ю.А. Шелыгин, О.И. Сушков, А.С. Цуканов // Колопроктология. — 2018. — № 2. — С. 111-117.

11. Туктагулов, Н.В. Выбор объема лимфодиссекции при раке правой половины ободочной кишки (обзор литературы) / Н.В. Туктагулов, О.И. Сушков, И.И. Муратов [и др.] // Колопроктология. — 2018. — № 3. — С. 84-93.

12. Сушков, О.И. Факторы прогноза выживаемости больных, оперированных по поводу перитонеального карциноматоза при раке толстой кишки / О.И. Сушков, Ю.А. Шелыгин, С.И. Ачкасов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. — 2019. — № 8. — С. 16-24.

13. Шелыгин, Ю.А. Иммунофенотипирование свободных опухолевых клеток для ранней диагностики перитонеального карциноматоза при колоректальном раке / Ю.А. Шелыгин, И.В. Образцов, М.А. Сухина, С.И. Ачкасов, В.Н. Кашников, О.И. Сушков [и др.] // Колопроктология. — 2019. — Т. 18, № 1 (67). — С. 39-45.

14. Сайфутдинова, К.Р. Профилактика карциноматоза при раке ободочной кишки (обзор литературы) / К.Р. Сайфутдинова, О.И. Сушков, С.И. Ачкасов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. — 2019. — № 11. — С. 88-92.

15. Шелыгин, Ю.А. Эпителиально-мезенхимальный переход как критерий метастатического потенциала рака толстой кишки / Ю.А. Шелыгин, С.И. Ачкасов, О.И. Сушков [и др.] // Колопроктология. — 2015. — № S1 (51). — С. 93-94.

16. Ачкасов, С.И. Роль циторедуктивной хирургии и внутрибрюшной интраоперационной химиотерапии (ВБХТ) в лечении рака толстой кишки (РТК) с перитонеальным карциноматозом (ПК) / С.И. Ачкасов, О.И. Сушков, Ю.А. Шелыгин // Колопроктология. — 2016. № S1 (55). — С. 54.

17. Ачкасов С.И. Местный рецидив рака ободочной кишки: результаты лечения / С.И. Ачкасов, И.В. Назаров, О.И. Сушков // Хирургия им. Н.И. Пирогова, № 3(8) 2019, с.21-31.

ПАТЕНТЫ НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

1. Способ лечения рака толстой кишки II стадии: Патент №2017108423 от 14.03.2017 / Ю.А. Шелыгин, С.И. Ачкасов, О.И. Сушков, Д.Г. Шахматов, А.С. Цуканов, В.П. Шубин.

Диссертация соответствует специальностям 14.01.17 – Хирургия, 14.01.12 — Онкология. Диссертация «Перитонеальный карциноматоз у больных раком толстой кишки», Сушкова Олега Ивановича рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.17 – Хирургия, 14.01.12 — Онкология.

Заключение принято на совместной научно-практической конференции коллектива сотрудников отдела онкопроктологии и отдела онкологии хирургии ободочной кишки ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России 28.11.2019 г.

Присутствовало на заседании присутствовало 35 человека, из них профессоров – 3, докторов медицинских наук - 6, кандидатов медицинских наук - 13 человек, кандидатов биологических наук - 1 человек.

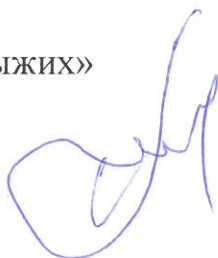
Результаты голосования: «за» - 35 человек, «против» - нет, «воздержалось» - нет, протокол № 7 от «28» ноября 2019 года.

Заместитель директор по научной работе
ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих»
Минздрава России, д.м.н.



Фролов Сергей Алексеевич

Ученый секретарь
ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих»
Минздрава России, д.м.н.



Александр Юрьевич Титов