

## ОТЗЫВ

официального оппонента – доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой хирургии с курсом хирургической эндокринологии Института усовершенствования врачей Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Стойко Юрия Михайловича На диссертацию Сычева Сергея Игоревича «Тотальная нео-адьювантная терапия в лечении рака прямой кишки», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.9. Хирургия, 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

### Актуальность темы исследования и степень её разработанности

Диссертационная работа Сычева Сергея Игоревича на тему «Тотальная нео-адьювантная терапия в лечении рака прямой кишки» посвящена изучению нового метода лечения рака прямой кишки, подразумевающего проведение на предоперационном этапе лучевой или химиолучевой терапии в сочетании с системной химиотерапией, проводимой в нео-адьювантном режиме. Тотальная нео-адьювантная терапия является предметом изучения многочисленных исследований. Изучаются варианты с применением консолидирующей и индукционной химиотерапии, а также комбинации короткого курса лучевой терапии с системной химиотерапией. В настоящий момент опубликованы результаты исследований, в том числе рандомизированных, что подчеркивает актуальность темы. При этом следует отметить, что продемонстрированные результаты существенно различаются в зависимости от выбранного режима ТНТ. Так по данным только рандомизированных исследований частота полного патоморфологического ответа варьирует от 12% – до 28%. Также на момент написания текста диссертации опубликованы отдаленные результаты ряда исследований. К примеру, в исследовании RAPIDO были отмечены лучшие показатели выживаемости в группе тотальной нео-адьювантной терапии, где частота прогрессирования составила 23,7% против 30,4% в контрольной группе ( $p=0,019$ ). Между тем, возросшая частота местных рецидивов по сравнению с группой контроля (8% против 4%) несколько ограничивает потенциальное преимущество результатов исследования RAPIDO. В противоположность результатам RAPIDO, в исследовании Polish II не было выявлено различий в безрецидивной выживаемости (53% против 52%) ( $p=0.85$ ).

Полученные результаты являются несистематизированными, а период наблюдения варьирует в широких пределах от 22 месяцев то 8 лет, что существенно затрудняет анализ результатов. Остается открытым вопрос оптимального режима сочетания лучевой и химиотерапии, последовательность, схема и количество курсов лекарственного лечения не стандартизованы и требуют дальнейшего изучения. Требуется дальнейшее изучения влияния



полного патоморфологического ответа на показатели выживаемости больных раком прямой кишки и проведение рандомизированных исследований, целью которых будет анализ отдаленных результатов лечения.

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

Целью диссертационного исследования является улучшение результатов лечения больных раком прямой кишки за счет увеличения частоты полных ответов (клинических и патоморфологических). Для достижения поставленной цели обозначены 5 задач. Задачи чётко сформулированы, соответствуют содержанию работы.

Выводы и практические рекомендации обоснованы и соответствуют поставленным задачам. Достоверность полученных результатов определяется достаточным числом включенных в исследование пациентов, соответствующих строгим критериям отбора – 131 пациент, актом проверки первичного материала. Для формирования доказательной базы применены современные и объективные методы статистического анализа. Обоснованность научных положений, вывода и практических рекомендаций подтверждается сопоставлением результатов, полученных в ходе проведения исследования с данными сетевого мета-анализа и данными отечественных и зарубежных публикаций по теме диссертации.

Основные положения и результаты были неоднократно представлены и обсуждены на всероссийских, в том числе с международным участием, съездах и конференциях. По теме диссертации опубликованы 3 научные работы в периодических изданиях, в том числе 2 в журнале, рекомендуемом ВАК для размещения материалов докторских и кандидатских диссертаций и 1 в журнале, входящем в международную наукометрическую базу данных SCOPUS.

**Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций.**

Достоверность подтверждается достаточным количеством клинических наблюдений, применением современных методов инструментального обследования и качественной статистической обработкой полученных результатов.

Впервые в отечественной и мировой литературе проведен сетевой мета-анализ результатов рандомизированных исследований, где проанализирована эффективность различных режимов тотальной нео-адьювантной терапии. Впервые в отечественной литературе опубликованы результаты собственного рандомизированного исследования, посвященного изучению эффективности тотальной нео-адьювантной терапии с консолидирующей химиотерапией, продемонстрированы её преимущества в сравнении со стандартной химиолучевой терапией в виде большего числа пациентов с полным клиническим и патоморфологическим ответом рака прямой кишки.

Таким образом, научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертационном исследовании, являются



обоснованными и полностью отображают суть вопроса, а также соответствуют поставленным задачам.

**Оценка содержания диссертации, её завершенность в целом, замечания по оформлению диссертации.**

Диссертация построена по не совсем классическому типу, изложена на 121 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, приложений. Список литературы включает 87 источников. Работа иллюстрирована 48 рисунками и 21 таблицей (в том числе 5 таблиц в приложениях).

Глава 1. Систематический обзор литературы и сетевой мета-анализ тотальной нео-адьювантной терапии в лечении рака прямой кишки. Следует отметить, что по теме диссертационного исследования в мировой литературе опубликовано значительное число исследований, в том числе рандомизированных, однако, имеющиеся данные не систематизированы, а применяемые режимы ТНТ сочетают короткий и пролонгированные курсы лучевой терапии с консолидирующей или индукционной химиотерапией. Кроме того, в подавляющем числе исследований не приведены отдаленные результаты лечения. Поэтому, вместо классического обзора литературы на основе субъективной интерпретации данных, автором был выполнен полноценный сетевой мета-анализ всех опубликованных на момент написания диссертации работ по изучаемой проблеме. Мета-анализ выполнен на крайне высоком методологическом уровне.

Глава 2. Приводится дизайн исследования и дается характеристика пациентов. Исследование рандомизированное. В исследуемой группе пациентам проводили пролонгированный курс химиолучевой терапии до суммарной очаговой дозы (СОД) 54 Гр с капецитабином и тремя курсами консолидирующей химиотерапии по схеме XELOX. В контрольной группе пациентам проводили стандартный курс предоперационной ХЛТ СОД 54 Гр с капецитабином. Далее по окончании лечения выполняли контрольное обследование, по результатам которого онкологическим консилиумом ФГБУ «НМИЦ Колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России принималось решение о хирургическом лечении или динамическом наблюдении в рамках стратегии «watch and wait». Эффективность лечения оценивали по данным пальцевого исследования, данным магнитно-резонансной томографии таза с применением шкалы MR-tumor regression grade (mrTRG) и данным эндоскопии. Хирургическое лечение выполняли по общепринятым стандартам, а больным из группы динамического наблюдения каждые 3 месяца выполняли контрольное обследование, включающее эндоскопию и магнитно-резонансную томографию таза. У оперированных пациентов выполняли патоморфологическое исследование макропрепаратов с оценкой степени лечебного патоморфоза по шкале Ryan. Глава изложена подробно, а методы обеспечивают



воспроизводимость представленного в диссертации исследования.

### Глава 3. Непосредственные результаты лечения

Представлен подробный анализ непосредственных результатов лечения. Анализ проведён на высоком методологическом уровне с использованием качественного статистического анализа. Автору удалось продемонстрировать крайне высокую частоту достижения полных клинических и патоморфологических ответов рака прямой кишки на тотальную нео-адьювантную терапию в сравнении со стандартной предоперационной химиолучевой терапией, что можно считать весомым аргументом в пользу более широкого её внедрения в клиническую практику. Сам режим применения тотальной нео-адьювантной терапии с консолидирующей химиотерапией является наиболее оптимальным, так как подразумевает проведение системной химиотерапии в выжидательный период после окончания лучевой терапии, тем самым не происходит увеличения продолжительности лечения, а также обеспечивается приемлемый уровень комплаентности и переносимости лечения. Полный курс запланированного лечения в группе ТНТ завершили 51/60 (85%) пациентов против 70/71 (99%) в группе ХЛТ, и не смотря на статистически значимые различия подавляющее большинство 51/60 (85%) пациентов в группе ТНТ завершили все 3 курса консолидирующей химиотерапии. При этом как сообщает автор, только в одном случае химиотерапия была прекращена по причине развития токсической реакции 4 степени, а общая частота осложнений химиотерапии составила 26/60 (43%) в группе ТНТ против 12/71 (17%) в группе ХЛТ ( $p=0,003$ ) и были обусловлены токсическими реакциями 1-2 степени по шкале NCI-CTC v5.0. Токсические реакции 3-4 степени отмечены только в группе ТНТ у двух пациентов (3%) и были обусловлены гематологической токсичностью. Таким образом, применение ТНТ является безопасным с точки зрения переносимости лечения.

Что касается эффективности лечения, то при Me (Q1, Q3) времени наблюдения 24 (14; 28) месяца автором убедительным образом продемонстрирована большая частота стойких полных клинических ответов рака прямой кишки в группе ТНТ, где она составила 14/60 (23%) против 5/71 (7%) в группе ХЛТ ( $p=0,008$ ). Равным образом, результаты патоморфологического исследования выявили преимущества тотальной нео-адьювантной терапии в большей частоте полных патоморфологических ответов, которая составила 9/45 (20%) в сравнении с 5/66 (8%) в группе ХЛТ ( $p=0,05$ ).

Диссертация дополнена регрессионным анализом факторов полного ответа опухоли, в результате которого выявлены два независимых фактора: отсутствие вовлечения латерального края резекции и проведение ТНТ. При сочетании этих двух факторов вероятность полного ответа рака прямой кишки у конкретного больного достигает 65%.

Следует отметить, что в конечном итоге, крайне важным будет анализ отдаленных результатов лечения. Несмотря на доказанную ценность полного



ответа опухоли в отношении благополучного прогноза для больных раком прямой кишки, основным критерием эффективности лечения являются отдаленные результаты лечения, а именно общая и безрецидивная выживаемость. В свою очередь, полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности методики, которая внедрена в практическую деятельность 2 лечебных учреждений: ФГБУ «НМИЦ Колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России и ГКБ №24 Департамента Здравоохранения г. Москвы.

Выводы отражают результаты работы. Текст диссертации дополнен приложением с таблицами, где приведены основные классификации, применяемые автором в описании результатов исследования. Принципиальных замечаний по диссертации нет.

В процессе рецензирования работы в качестве дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Оправдано ли ТЭМ (трансанальное эндомикрочирургическое) удаление рубцово-язвенной ткани в месте проекции первичной опухоли с целью подтверждения полного патоморфологического ответа на тотальную неоадьювантную терапию и определения дальнейшей тактики лечения?
2. Рассматриваете ли Вы интенсификацию химиотерапии при проведении тотального неоадьювантного лечения, в частности, схему FOLFIRINOX?
3. Какие риски интра- и послеоперационных осложнений можно ожидать при проведении ТНТ, а также какой срок наблюдения свидетельствует о стойком клиническом ответе?

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации.**

Содержание автореферата отражает основные положения диссертации, а в опубликованных научных работах отражены основные материалы исследования. Автореферат оформлен в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11-2011.

#### **Заключение.**

Диссертационная работа Сычева Сергея Игоревича «Тотальная неоадьювантная терапия в лечении рака прямой кишки», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является актуальной по своей научной новизне и практической значимости. Исследование основано на собственном клиническом материале и соответствует представленным специальностям. Диссертационная работа имеет важное теоретическое и практическое значение для решения актуальной проблемы онкологии - выбора оптимального режима комбинированного лечения больных раком средне- и нижеампулярного отделов прямой кишки.

Актуальность проблемы, значительный объем исследований, их современный методологический и технический уровень исполнения,



принципиальная новизна и их высокая научно-практическая значимость соответствуют требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335, от 02 августа 2016 г. №748, от 29 мая 2017 г. №650, от 28

августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор, Сычев Сергей Игоревич, заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.9 — Хирургия, 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Заведующий кафедрой хирургии с курсом  
хирургической эндокринологии  
Института усовершенствования  
врачей ФГБУ «Национальный медико-  
хирургический центр им. Н.И. Пирогова»  
Минздрава России, Заслуженный деятель науки РФ,  
д.м.н., профессор



Ю.М. Стойко

Адрес: 105203 г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70  
Единый телефон контакт-центра: +7 (499) 464-03-03  
Электронная почта: [info@pirogov-center.ru](mailto:info@pirogov-center.ru)

Подпись доктора медицинских наук, профессора Ю.М. Стойко заверяю

Подпись д.м.н., профессора Ю.М. Стойко заверяю  
Заместитель генерального директора по научной и образовательной  
деятельности федерального государственного бюджетного учреждения  
«Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

«21» 05 \_\_\_\_\_ 2024г



А.А. Пулин