

**УТВЕРЖДАЮ**

Директор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»

Минздрава России

член-корр. РАН, д.м.н., профессор

А.М. Беляев

2024 г.



### **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

**Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научной и практической ценности диссертационной работы Сычева Сергея Игоревича «Тотальная неоадьювантная 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 неоадьювантная терапия в лечении рака прямой кишки» посвящена изучению нового подхода в лечении рака прямой кишки, подразумевающего проведение лучевой или химиолучевой терапии в сочетании с системной химиотерапией на предоперационном этапе. Тотальная неоадьювантная терапия является предметом многочисленных исследований. Изучаются варианты с применением консолидирующей и индукционной химиотерапии, а также комбинации короткого курса лучевой терапии с системной химиотерапией. Несмотря на наличие опубликованных результатов ряда исследований, остается открытым вопрос оптимального режима сочетания лучевой и химиотерапии, а последовательность, схема и количество курсов лекарственного лечения не стандартизованы и требуют дальнейшего изучения. Актуальным является определение 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 и соответствуют содержанию работы.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным задачам, а достоверность полученных результатов определяется достаточным числом включенных в исследование пациентов. Для формирования доказательной базы применены современные и объективные методы статистического анализа. Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций подтверждается сопоставлением результатов, полученных в ходе проведения исследования с данными сетевого мета-анализа, а также анализом отечественных и зарубежных публикаций по теме диссертации.

Основные положения и результаты были представлены 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 неoadьювантной терапии. Впервые в отечественной литературе опубликованы результаты собственного рандомизированного исследования, посвященного изучению эффективности тотальной неoadьювантной терапии с консолидирующей химиотерапией, продемонстрированы её преимущества в сравнении со стандартной химиолучевой терапией в виде большего числа пациентов с полным клиническим и патоморфологическим ответом опухоли у больных раком 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 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 неoadьювантной терапии в лечении рака прямой кишки. Вместо классического систематического обзора литературы на основе субъективной интерпретации данных, автором был выполнен полноценный сетевой мета-анализ всех опубликованных на момент написания диссертации рандомизированных исследований по изучаемой проблеме. Мета-анализ выполнен на высоком методологическом уровне. Полученные выводы свидетельствуют о преимуществе режимов тотальной неoadьювантной терапии с консолидирующей химиотерапией в сравнении со стандартной предоперационной химиолучевой терапией.

Глава 2. Пациенты, методы исследования и лечения. Приводится дизайн исследования, дается характеристика пациентов. Исследование рандомизированное. В исследуемой группе пациентам проводили пролонгированный курс химиолучевой терапии до суммарной очаговой дозы (СОД) 54 Гр в сочетании с пероральным приемом капецитабина и тремя курсами консолидирующей химиотерапии по схеме XELOX. В контрольной группе пациентам проводили стандартный курс предоперационной ХЛТ СОД 54 Гр в сочетании с пероральным приемом капецитабина. 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 пальцевое исследование прямой кишки, 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 высокую частоту достижения полных клинических и патоморфологических ответов опухоли у больных раком прямой кишки после проведения тотальной неоадьювантной терапии по сравнению с аналогичными показателями у пациентов, перенесших стандартную предоперационную химиолучевую терапию, что можно считать весомым аргументом в пользу более широкого внедрения тотальной неоадьювантной терапии в рутинную клиническую практику. Сам режим применения тотальной неоадьювантной терапии является более оптимальным, так как подразумевает проведение системной химиотерапии в выжидательный период после окончания лучевой терапии. В такой ситуации не происходит увеличения продолжительности лечения, а также обеспечивается приемлемый уровень приверженности больных к лечению и переносимости лечения. Полный курс запланированного лечения в группе ТНТ завершили 51/60 (85%) пациентов против 70/71 (99%) в группе ХЛТ и, несмотря 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 43% (26/60 больных) в группе ТНТ против 17% (12/71 пациентов) 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 автором убедительным образом продемонстрирована большая частота стойких полных клинических ответов рака прямой кишки в группе ТНТ, где она составила 23% против 7% в группе ХЛТ ( $p=0,008$ ). Равным образом, результаты патоморфологического исследования выявили преимущества тотальной неoadьювантной терапии в большей частоте полных патоморфологических ответов, которая составила 20% в сравнении с 8% в группе ХЛТ ( $p=0,05$ ).

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

Полученные непосредственные результаты демонстрируют эффективность тотальной неoadьювантной терапии в лечении больных раком прямой кишки II-III стадии, однако, 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 ГKB №24 Департамента Здравоохранения г. Москвы.

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

### **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. Автореферат соответствует содержанию диссертации, полностью отражает цель и задачи исследования, анализируемый материал, методы исследования, выводы и практические рекомендации.

Диссертационная работа и отзыв заслушаны, обсуждены и одобрены на заседании научного отделения опухолей желудочно-кишечного тракта ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (протокол № 10 от «28» мая 2024 года)

Заведующий научным отделением  
опухолей желудочно-кишечного тракта  
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»  
Минздрава России  
профессор, д.м.н.

  
\_\_\_\_\_ А.М. Карачун

Подпись д.м.н. профессора Карачуна А.М. заверяю  
Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ онкологии  
им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, д.м.н.

  
\_\_\_\_\_ А.О. Иванцов

Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197758, Россия, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68, тел. +7(812) 43-99-555, e-mail: center.petrova@niioncologii.ru