

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук, профессора Гурама Германовича Ахаладзе на диссертационную работу Москаленко Алексея Николаевича на тему «Стереотаксическая радиотерапия в комплексном лечении больных раком толстой кишки с олигометастатическим поражением печени», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

### **Актуальность темы диссертационной работы**

Диссертационная работа Москаленко А.Н. посвящена исследованию применения стереотаксической радиотерапии (СРТ) у больных раком толстой кишки с олигометастазами в печени, и включает анализ параметров токсичности и эффективности данного метода лечения.

Рак толстой кишки занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности у обоих полов. Среди населения России рак толстой кишки в 2021 г. занимал 3 место в структуре заболеваемости среди населения обоих полов, и среднегодовой темп прироста составил около 1,5%. В 2020 г. в России было выявлено 64280 случаев рака толстой кишки, при этом умерло 39620 больных. Безусловно, улучшение существующих подходов к лечению этого заболевания за счет внедрения и оптимизации новых современных методик является важнейшей задачей, которая стоит перед медицинским (онкологическим) сообществом.

Отдаленные метастазы при этом заболевании диагностируют у 20-50 % пациентов, наиболее частым местом метастазирования является печень. Накопленный опыт лечения рака толстой кишки с олигометастатическим поражением печени убедительно свидетельствует об увеличении показателя общей

выживаемости таких больных при включении локального воздействия на метастатические очаги в дополнение к системной противоопухолевой лекарственной терапией.

Наиболее эффективным методом обеспечения локального контроля для больных с резектабельными метастазами рака толстой кишки в печени является хирургическая резекция печени в объеме R0. Тем не менее, только около 15% пациентов с метастатическим поражением печени являются кандидатами для хирургического лечения на момент постановки диагноза. Наличие множественных метастазов в печени, функциональная неоперабельность и малый объем остающейся паренхимы печени – это основные причины невозможности выполнения резекции печени при метастазах колоректального рака. В качестве альтернативной методики обеспечения локального контроля олигометастазов рака толстой кишки в печени может быть использована стереотаксическая радиотерапия.

Один из наиболее крупных систематических обзоров и мета-анализов, посвященных стереотаксической радиотерапии олигометастазов рака толстой кишки в печени за авторством Petrelli и соавт. от 2018г., продемонстрировал медиану ОВ 31,5 месяцев при 2-летней общей выживаемости в 56% (95% ДИ, 36,7–76,2%) и уровне локального контроля в 59,3% (95% ДИ, 37,2–81,5%). Обращает на себя отсутствие летальности и частота развития тяжелых постлучевых осложнений в 3%.

Среди имеющихся на данный момент исследований, посвященных стереотаксической радиотерапии, имелись значительные разночтения в методологии проведения стереотаксической лучевой терапии, дозе, подведенной к метастатическим очагам, количеству и размерам самих метастазов, и соматическому статусу пациентов.

На данный момент, стереотаксическая радиотерапия не имеет четко обозначенного места в структуре комплексного подхода к лечению олигометастатического рака толстой кишки, отсутствует единый подход к её назначению и методике её проведения, не определены предикторы ее эффективности. Не проводилось сравнительного анализа стереотаксической радиотерапии с хирургическим методом лечения, признанным эталонным. Настоящим и обусловлена актуальность данного исследования.

### **Научная новизна исследования**

В ходе диссертационного исследования автор выявил предиктивные факторы, определяющие эффективность стереотаксической радиотерапии как метода локального контроля метастазов колоректального рака в печени, среди которых количество и размер метастазов. Также был установлен оптимальный режим проведения стереотаксической радиотерапии: определены суммарные и разовые дозы, а также биологически эффективная доза. Исследование включало анализ влияния этих факторов на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования.

Также был проведён сравнительный анализ эффективности стереотаксической радиотерапии и хирургического лечения у пациентов с солитарными метастазами колоректального рака в печени, с использованием метода псевдорандомизации. Автор предложил алгоритм применения стереотаксической радиотерапии как метода локального контроля в рамках комплексного лечения рака толстой кишки с олигометастатическим поражением печени.

## **Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций**

Работа выполнена на высоком научно-практическом и методическом уровне, с использованием современных исследовательских и статистических методик.

Объем клинического материала достаточен для анализа показателей выживаемости, а длительность сроков наблюдения и детальный анализ исходов лечения свидетельствуют об их достоверности. Выводы и практические рекомендации сформулированы четко, аргументированы и соответствуют поставленным целям и задачам исследования. Автором опубликовано 2 печатных работы, результаты исследования представлены на следующих конференциях: конференция RUSSCO ЖКТ (15-16 апреля 2022г., Москва), XXVI Российский онкологический конгресс (15-17 ноября 2022 г., Москва), VIII Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи – 2022» (27 июня по 3 июля 2022г., Санкт-Петербург), I научно-практическая конференция Молодежного совета ГБУЗ ГКОБ 1 ДЗМ «Актуальные вопросы современной онкологии» (14 октября 2022г., Москва).

### **Практическая значимость результатов исследования**

Полученные результаты исследования определяют его значимость для внедрения в клиническую практику. Показана безопасность и эффективность применения стереотаксической радиотерапии у больных с олигометастазами рака толстой кишки в печени. Выявлены предикторы эффективности стереотаксической радиотерапии, которые были использованы для разработки алгоритма применения стереотаксической радиотерапии в рамках комплексного лечения рака толстой кишки с олигометастатическим поражением печени. Из диссертационной работы убедительно следует, что назначение суммарной дозы  $\geq 51$  Гр в 3 фракции значительно улучшает результаты применения данного метода, что следует учитывать при лечении пациентов. Предиктивное значение размера метастаза более 3 см. и числа

метастазов более 3, в перспективе следует учитывать при отборе пациентов, которые получают наибольшую пользу от включения стереотаксической радиотерапии в схему лечения.

### **Оценка структуры и содержания диссертационной работы**

Диссертация изложена на 148 страницах, состоит из введения, основной части, включающей в себя 4 главы (обзор литературы, описание материалов и методов исследования, двух глав с описанием результатов исследования, обсуждение полученных результатов), выводов, практических рекомендаций, списка литературы, списка использованных сокращений, приложения, списка литературы. Иллюстративный материал представлен 23 таблицами и 49 рисунками. Список литературы включает 137 источников, из которых 21 отечественный и 116 зарубежных.

Во «**Введении**» автором обозначены цель и задачи, обоснованы актуальность и научная новизна исследования, перечислены положения, выносимые на защиту, которые в дальнейшем находят свое подтверждение в тексте диссертации. Цель научного исследования сформулирована четко, основные задачи методически обоснованы, их решение направлено на достижение поставленной цели.

В **главе 1 «Обзор литературы»** автором приводится краткий обзор современного состояния изучаемого вопроса, обозначены результаты наиболее значимых рандомизированных исследований, мета-анализов, изучающих различные методы локального контроля метастазов рака толстой кишки в печени. Обзор литературы дает исчерпывающее представление об имеющихся на данный момент данных об эффективности и безопасности СРТ в лечении олигометастазов в печени, в то же время дает понимание об ограничениях и незакрытых вопросах в исследуемой области.

**Глава 2 «Материалы и методы»** написана в классическом стиле. В данной главе описана методика проведения многоцентрового ретро-проспективного нерандомизированного исследования. В исследование включено 97 больных раком толстой кишки с олигометастатическим поражением печени, которым проводилось комплексное лечение, в том числе 63 пациента, которые перенесли стереотаксическую радиотерапию и 34 пациента, которым проводилась хирургическая резекция печени (контрольная группа). В разделе представлены рисунки и таблицы, которые в полной мере характеризуют состав исследуемой и контрольной групп по основным клиническим параметрам. Подробно описаны методы диагностики, планирования и проведения лучевой терапии и хирургического лечения. Высоко следует оценить приведенный автором набор использованных методов статистического анализа полученных данных.

**Глава 3 «Результаты лечения»** содержит разделы, в которых описаны полученные данные о переносимости СРТ, а также о непосредственных и отдаленных результатах лечения в исследуемых группах пациентов.

В данной главе представлены выявленные осложнения лучевой терапии, описанные согласно современной классификации СТСАЕ 5.0. Продемонстрирована хорошая переносимость стереотаксической радиотерапии, выражавшаяся в отсутствии постлучевых реакций 3 ст. несмотря на значительные дозы облучения и наличия токсичности 1-2ст. у 30,1% больных. Установлена зависимость между величиной дозы облучения и наличием постлучевой токсичности. Послеоперационные осложнения в группе хирургического метода лечения были описаны в соответствии с классификацией Clavien-Dindo и соответствуют таковым по данным литературы. Так же описаны непосредственные результаты стереотаксической радиотерапии, которые были оценены согласно критериям EORTC-RECIST 1.1. Согласно данным исследования частичный или полный ответ на лечение был достигнут у 32,1% больных и еще у 48,7% пациентов была достигнута стабилизация процесса.



В этой же главе описываются отдаленные результаты применения стереотаксической радиотерапии у больных с олигометастазами рака толстой кишки в печени. Автором последовательно приводится оценка зависимости уровня локального контроля, общей канцерспецифической выживаемости и выживаемости без прогрессирования от размера и количества метастазов, дозы облучения, дифференцировки опухоли, наличия мутаций в генах системы RAS.

Согласно полученным результатам, предикторами низкого уровня локального контроля опухоли при проведении стереотаксической радиотерапии были: размер метастазов  $\geq 3$  см, количество метастазов  $\geq 3$ , объем опухолевой ткани в печени  $\geq 10$  см<sup>3</sup>. Выявлено статистически значимая зависимость уровня локального контроля от суммарной дозы облучения: доза  $\geq 51$  Гр достоверно улучшала этот показатель. Статистически значимое негативное влияние на уровень общей канцерспецифической выживаемости оказывали наличие мутации в генах системы RAS, размер метастазов  $\geq 3$  см, количество метастазов  $\geq 2$ , объем метастазов в печени  $\geq 10$  см<sup>3</sup>. Следует отметить проведение автором одно и многофакторного регрессионного анализа для поиска предикторов, статистически значимо влияющих на отдаленные результаты лечения.

В этой же главе автором приводится сравнительный анализ применения стереотаксической радиотерапии и хирургического метода лечения у пациентов с солитарными метастазами рака толстой кишки в печени, получавших не более 2 линий лекарственной терапии. Группы сравнения формировались с использованием методики псевдорандомизации в соотношении 2 к 1. На основании полученных данных, автор делает выводы о сходных результатах применения стереотаксической радиотерапии и хирургической резекции печени в группе больных с солитарными метастазами колоректального рака в печени. Так на протяжении трех лет наблюдения не было выявлено значимых различий в уровне локального контроля опухоли (75% против 70,4%,  $p=0,88$ ) и общей канцерспецифической выживаемости (75% против 62,5,  $p=0,78$ )

В завершении данной главы автором предлагается к рассмотрению алгоритм применения стереотаксической радиотерапии у пациентов с олигометастазами рака толстой кишки в печени.

**В главе 4 «Заключение и обсуждение результатов проведенного исследования»** автор анализирует и обсуждает основные важные моменты и результаты исследования, уделяя особое внимание их сравнению с опубликованными литературными данными. Выводы, которые логично следуют из полученных результатов, полностью обоснованы и соответствуют поставленным задачам. Даны практические рекомендации. Автореферат хорошо отражает основное содержание диссертационной работы, и полностью соответствует ее разделам, положениям и выводам.

#### **Заключение.**

Диссертация Москаленко А.Н. на тему «Стереотаксическая радиотерапия в комплексном лечении больных раком толстой кишки с олигометастатическим поражением печени», является завершенной научно-квалификационной работой, которая направлена на решение важной для развития онкологии задачи определения места стереотаксической радиотерапии в рамках комплексного подхода к лечению пациентов с олигометастатическим поражением печени раком толстой кишки.

Автором исследования убедительно продемонстрирована эффективность применения стереотаксической радиотерапии в данной группе больных, выявлены предикторы ее эффективности, проведен сравнительный анализ эффективности применения стереотаксической радиотерапии с хирургическим методом лечения.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям п.п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г., № 842, (в редакции



постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335; от 01.10.2018 г. № 1168; от 20.03.2021 г. № 426; от 11.09.2021 г., №1539; от 26.09.2022 г. № 1690; от 26.01.2023 № 101), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Москаленко Алексей Николаевич, достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Главный научный сотрудник  
Лаборатории хирургических технологий  
в онкологии научно-исследовательского  
отдела хирургии, урологии, гинекологии  
и инвазивных технологий в онкологии  
ФГБУ «Российский научный центр  
рентгенодиагностики» Минздрава России

д.м.н., профессор



Ахаладзе Гурам Германович  
27.12.2024г.

Подпись доктора медицинских наук,  
профессора Ахаладзе Гурама Германовича  
«Заверяю»

Ученый секретарь ФГБУ  
"Российский научный центр рентгенодиагностики"  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации,  
д.м.н., профессор



Цаллагова Земфира Сергеевна

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86.  
Тел: +7 (495) 334-23-35  
E-mail: E-mail: mailbox@rncrr.ru

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Российский научный центр рентгенодиагностики" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Печать организации