

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук (3.1.9. Хирургия), заведующего отделом гепатопанкреатобилиарной хирургии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы» на диссертационную работу Москаленко Алексея Николаевича «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

Представленное исследование посвящено оценке непосредственных и отдаленных результатов применения одного из вариантов лучевой терапии, имеющей исторически незначительную роль в лечении пациентов с метастазами колоректального рака в печень. Растущая заболеваемость колоректальным раком наряду с расширяющимися возможностями методов системного и локального лечения этой опухоли повышают неоднородность популяции пациентов, многие из которых благодаря эффективности комбинированного лечения доживают до ситуации необходимости применения нехирургических методов локального контроля, когда возможности хирургии исчерпаны, а системное лечение имеет положительный эффект. Именно эту ниша согласно международным и отечественным рекомендациям является оптимальной для лучевых методов, которые до недавнего времени считались неприемлемыми ввиду невозможности достичь высокой концентрации лучевой нагрузки на сравнительно небольших объектах, каковыми являются метастазы в печени. Новые возможности открылись с появлением метода стереотаксической лучевой терапии (СРТ), решающей эти задачи. Прогресс в развитии этой технологии расширяет возможности метода, но эффект зависит в том числе от морфологической структуры опухоли, в частности, он менее выражен при аденокарциномах. В результате, эффективность методики, а, следовательно, и показания к применению СРТ при метастазах колоректального рака в печень

остаются недостаточно изученными. В этой связи актуальность темы, выбранной для диссертационного исследования, не вызывает сомнений.

Цель и задачи исследования сформулированы корректно.

Научная новизна

Впервые проведен сравнительный анализ эффективности применения СРТ и хирургического лечения у пациентов с олигометастатическим поражением печени после хирургического лечения рака ободочной кишки после 1-2 линий системной лекарственной терапии.

Впервые на основании собственных данных разработан алгоритм применения СРТ в рамках комплексного лечения рака ободочной кишки с олигометастатическим поражением печени.

Практическая значимость диссертационной работы

Исследование предоставляет данные о критериях отбора пациентов для СРТ, позволяющие рассчитывать на максимальный эффект, сопоставимый с результатами хирургического лечения при условии переносимости лучевой нагрузки.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, представленных в диссертации

Диссертационная работа Москаленко А. Н. основана на анализе достаточного клинического материала (анализ результатов лечения 63 пациентов, перенесших СРТ). В работе использован сравнительный анализ, основанный на псевдорандомизации. Используемые в работе методы современны и адекватны поставленной цели и задачам. Достоверность результатов исследования подтверждается данными статистического анализа. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на научных конференциях различного уровня.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты диссертационной работы Москаленко А. Н. могут быть использованы в научной деятельности, включены в рабочие программы по хирургии для системы последиplomного и дополнительного профессионального образования медицинских вузов, апробированы в работе специализированных учреждений онкологии и лучевой терапии.

Анализ структуры диссертации

Диссертация изложена на 148 страницах и включает введение, обзор литературы, главу по материалам и методам, главу, посвященную анализу собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список литературы насчитывает 137 источников, включая 21 отечественную публикацию.

Литературный обзор изложен на 21 странице, легко читается. В начальной части обзора представлены данные о возможностях и ограничениях всех известных на сегодняшний день методов локального контроля метастазов колоректального рака в печень. Далее представлены результаты отдельных исследований по СРТ у пациентов с колоректальными метастазами. Автор проводит детальный анализ недостатков и ограничений этих исследований, вместе с тем, информация в этом разделе воспринимается сложно, поскольку изложена не систематически и представляет собой разбор отдельных исследований, а не систематизированную подачу материала в виде достоинств и недостатков метода со ссылками на соответствующие публикации с указанием их ограничений. Завершается обзор блоком информации, в котором диссертант представляет сравнительные исследования результатов различных методов, из которых справедливо вытекает вывод о преимуществе резекционных методов, на основании чего автор обосновывает выбор в качестве контрольной группы своего исследования именно пациентов, перенесших резекцию печени.

Вторая глава традиционно для отечественных диссертационных работ содержит информацию по демографическим данным пациентов, результаты лечения которых стали объектом исследования. Также изложены технические аспекты применённых методов лечения и методы статистической обработки данных. Глава хорошо структурирована и иллюстрирована, принципиальных замечаний по ней нет.

Ключевым блоком диссертационного исследования является проведение сравнения результатов лечения в группах СРТ и хирургического лечения. В главе представлено достаточно убедительные данные, свидетельствующие об исходной сопоставимости этих групп, которая была достигнута посредством проведения псевдорандомизации.

Интерес представляет рисунок 1, на котором представлено распределение пациентов в группе СРТ по причинам отказа от хирургического лечения. Особенностью диаграммы является 51% отказов от хирургического лечения по причине недостаточного объема паренхимы печени. Столь высокая частота показаний к обширным резекциям печени несколько расходится с концепцией паренхимосберегающей хирургии печени при метастазах колоректального рака, но это обстоятельство не влияет на суть и результаты проведенных в работе исследований.

В таблице 2 указано, что у 33% пациентов первичная опухоль локализовалась в прямой кишке в то время, как из названия диссертации следует, что в исследовании изучались результаты лечения метастазов только опухолей толстой кишки.

В таблице 6 некоторые параметры повторяются.

В изложении материала по сравнению групп, получивших суммарную дозу (СД) облучения до 50 и более 50 Гр, есть путаница. В частности, в тексте указано, что в группе с использованием RPM Varian System только 1 пациент получил СД ≤ 50 Гр, в то время как согласно таблице 6 у всех пациентов, получивших СД менее 50 Гр, СРТ проводилась с применением методики RPM Varian System.

В описании техники хирургического лечения указано, что при выполнении

резекции печени стремились обеспечить отступ от границ метастатического очага не менее 1 см. Это не соответствует современным положениям о достаточности ширины отступа, который соответствует чистоте R0 при ширине более 1 мм.

Третья глава «Результаты лечения» условно разделена на две подглавы, которые можно было бы представить в виде отдельных глав собственных исследований. Первая из них посвящена анализу результатов СРТ. Диссертант детально изучил зависимость локального контроля, общей и безрецидивной выживаемости от различных факторов и установил, что на локальный контроль и общую выживаемость наибольшее влияние оказывали суммарная доза СРТ и распространённость опухолевого поражения, представленная размером, числом метастазов и их суммарным объемом. Безрецидивная выживаемость, объединяющая все локализации рецидива, в том числе внепеченочную, в большей степени зависела от параметров первичной опухоли и ожидаемо не зависела от СД СРТ. Эта часть главы обильно иллюстрирована графиками выживаемости и диаграммами, представляющими результатов регрессионного анализа Кокса.

Из замечаний по данной части главы следует заметить, что одинаковые данные в таблицах 4 и 9 автореферата и диссертации соответственно, содержат одинаковые данные, но представляют данные через 6 мес. (автореферат) и 12 мес. (диссертация) соответственно. В этих таблицах было бы целесообразно указать данные по реакции опухоли на СРТ, оцениваемую посредством МСКТ, не только через 6 мес. и 12 мес., но и позже.

В другой части главы, посвященной сравнению результатов СРТ и хирургического лечения, автор приводит доказательства сопоставимости отдаленных результатов. Не получены достоверные отличия в степени локального контроля, общей и безрецидивной выживаемости.

Из замечаний необходимо указать на различия данных в сходных таблицах диссертации и автореферата (соответственно, таблицы 20 и 6), а именно в

отношении безрецидивной выживаемости в группе хирургического лечения, которая была существенно лучше в таблице 6 автореферата.

Результаты, обсуждаемые в данной главе, выглядят вполне оптимистичными для СРТ и создают определенную базу для более широкого применения этой методики, или, как минимум, продолжения накопления опыта использования данного метода в лечении пациентов с метастазами колоректального рака в печень. Но, вместе с тем, необходимо обратить внимание на некоторые скрытые от поверхностного взгляда противоречия в результатах исследования. Согласно оценке состояния опухоли через 12 мес. после СРТ по данным МСКТ, полный клинический ответ был достигнут только у 16,5% пациентов (таблица 9). Т.е., из этого следует, что лечение в объеме R2 выполнено у 83% пациентов, или, как минимум, у 74%, если учитывать прогрессию и стабилизацию, т.е. отсутствие изменения размеров опухоли. В таком случае, интересна интерпретация локального контроля опухоли. За локальный контроль диссертант принимает все наблюдения, за исключением продолженного роста опухоли (19%). Этим объясняется отсутствие разницы в локальном опухолевом контроле после хирургического лечения и СРТ, тогда как очевидно, что частота достижения R0 результата локальной терапии должна быть выше при резекции и, следовательно, частота локального контроля ожидается выше после резекции печени. Очевидно, что этот вопрос, в том числе особенности постлучевого патоморфоза опухоли, нуждается в дальнейшем исследовании. На возможность такого противоречия указывают и приведенные диссертантом наблюдения морфологического исследования облучённых метастазов, где полный патоморфоз был достигнут только у половины пациентов. Ввиду относительно малого числа пациентов, включенных в исследование, судить о возможностях метода достаточно сложно, но важны обозначенные в исследовании тенденции.

В этой связи следует положительно оценить осторожность суждений, которые изложены в диссертации и положены в основу результирующего алгоритма, согласно которому, СРТ в настоящее время ориентирована на ситуации невозможности выполнения хирургического лечения, а именно при

нерезектабельных метастазах и/или неоперабельности пациента.

Выводы диссертации, в целом, соответствуют поставленным в исследовании задачам. В списке литературы большинство цитируемых работ опубликованы в последние 5 лет. Автореферат отражает основные положения диссертации.

Все замечания не носят принципиального характера, поскольку не касаются и меняют суть проведённого исследования, которое без всякого сомнения вносит серьёзный вклад в понимание возможностей и ограничений СРТ у пациентов с метастазами колоректального рака в печень.

Заключение

Диссертационная работа Москаленко Алексея Николаевича «Стереотаксическая радиотерапия в комплексном лечении больных раком толстой кишки с олигометастатическим поражением печени», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение научной задачи оценки результатов стереотаксической лучевой терапии метастазов колоректального рака в печень, имеющей важное значение для онкологии. Диссертационная работа Москаленко Алексея Николаевича соответствует всем требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от


21 апреля 2016 г. № 335, от 20 марта 2021 года №426, от 11 сентября 2021 г. №1539, от 26 октября 2023 г. №1786, от 25 января 2024 г. №62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Даю согласие на сбор, обработку, хранение и передачу персональных данных в диссертационный совет 21.1.032.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук (3.1.9. Хирургия), заведующий отделом гепатопанкреатобилиарной хирургии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»

«26» декабря 2024г.

 Михаил Германович Ефанов

Подпись д.м.н. Ефанова М.Г. «заверяю»

Ученый секретарь

Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»

кандидат медицинских наук



Т.А. Косачева

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»;

Адрес места работы (индекс): 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86, стр.6. Телефон: 8(495) 304-30-39, Email: info@mknc.ru, Web-сайт: <https://mknc.ru/>