

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента НАН Беларуси А.В. Воробья на диссертационную работу Юдина А.А.

«Лячэнне пацыентаў, хворых на рак нізкаампулярнага аддзела кутніцы, з ужываннем неаад'ювантнай хіміяпрамянёвай тэрапіі»

СООТВЕТСТВИЕ ДИССЕРТАЦИИ СПЕЦИАЛЬНОСТИ И ОТРАСЛИ НАУКИ, ПО КОТОРЫМ ОНА ПРЕДСТАВЛЕНА К ЗАЩИТЕ

Диссертация Юдина Антона Александровича «Лячэнне пацыентаў, хворых на рак нізкаампулярнага аддзела кутніцы, з ужываннем неаад'ювантнай хіміяпрамянёвай тэрапіі», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология соответствует специальности 14.01.12 – онкология и отрасли науки – медицинские.

В диссертации рассматриваются методы комбинированного и комплексного лечения рака прямой кишки, включающие хирургическое вмешательство, лучевую терапию и химиотерапию.

Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2016–2020 гг., утвержденными Указом Президента Республики Беларусь от 22.04.2015 №166 «О приоритетных направлениях научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2016–2020 годы» (технологии профилактики, диагностики и лечения) и постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 12.03.2015 №190 «О приоритетных направлениях научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2016–2020 годы» (медицина и фармацевтика).

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ДИССЕРТАЦИИ

Диссертационная работа А.А. Юдина посвящена одной из актуальных проблем современной онкологии – лечению пациентов с нижеампулярным раком прямой кишки.

Основным методом лечения рака данной локализации является хирургический, что достаточно для успешного лечения I стадии болезни. При лечении рака прямой кишки II–III стадии с целью снижения риска возникновения местного рецидива применяется неoadъювантная лучевая терапия.

Кроме онкологической, рак прямой кишки является важной социальной проблемой. Частота постоянной колостомии и онкологические результаты зависят, в том числе, и от локализации опухоли. Для рака нижеампулярного отдела вероятность постоянной концевой колостомии после окончания радикального лечения наибольшая.

В этой связи, лечение именно нижеампулярного рака прямой кишки требует особенного подхода в сравнении с её вышележащими отделами в связи с большей частотой выполнения экстирпации прямой кишки с постоянной колостомией и высокой угрозой развития местного рецидива. Улучшить результаты лечения возможно как за счёт совершенствования хирургической техники, так и за счёт более эффективного применения неоадьювантной терапии.

Диссертационное исследование проводилось на базе государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова» в рамках научной темы «Разработать и внедрить метод комплексного лечения рака нижеампулярного отдела прямой кишки» подпрограммы «Онкология» Государственной научно-технической программы «Новые технологии диагностики, лечения и профилактики», номер госрегистрации 20112808, 2011–2015 гг.

СТЕПЕНЬ НОВИЗНЫ РЕЗУЛЬТАТОВ, ПОЛУЧЕННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ, И НАУЧНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ, ВЫНОСИМЫХ НА ЗАЩИТУ

Новизна полученных результатов исследования заключается в следующем:

1. В проспективном рандомизированном исследовании доказана возможность увеличения частоты выполнения сфинктеросохраняющих операций (ССО) после проведения неоадьювантной терапии с использованием гипофракционированной 3D-конформной лучевой терапии (в том числе в сочетании с 2-мя курсами МХТ капецитабином) с отложенным на 6 недель хирургическим вмешательством в лечении нижеампулярного рака прямой кишки. Побочные эффекты разработанного метода лечения находились в границах I-II степени токсичности и не требовали преждевременного прерывания неоадьювантной терапии. Интервал в 6 недель между неоадьювантной химиолучевой терапией и выполнением операции позволял максимально увеличить частоту полного гистологического ответа и купировать проявления острого постлучевого

проктита. В результате разработанный метод лечения позволил значительно увеличить частоту выполнения ССО: с $41,3 \pm 7,3\%$ у пациентов 1-й контрольной группы до $77,5 \pm 6,6\%$ ($p < 0,001$) у пациентов основной группы. Частота ССО во 2-й контрольной группе также была выше, чем в 1-й контрольной: $69,7 \pm 7,0\%$ против $41,3 \pm 7,3\%$, $p < 0,01$. Послеоперационной летальности не было. Частота послеоперационных осложнений в группах рандомизации статистически не отличалась и составляла для всех пациентов в исследовании 27%.

2. Научное обоснование нового подхода к лечению рака нижнеампулярного отдела прямой кишки позволило достигнуть общей 5-летней выживаемости для всех пациентов в исследовании $77,8 \pm 4,5\%$, скорректированной – $89,7 \pm 3,7\%$ и бесобытийной – $81,2 \pm 4,1\%$. Статистически значимой разницы в уровнях выживаемости между группами рандомизации не выявлено.

3. Установлено, что предлагаемая схема неoadьювантной химиолучевой терапии позволила добиться полного гистологического ответа у 15% пациентов основной группы при отсутствии такового вообще в первой контрольной группе (только при 3D- конформной лучевой терапии хирургическом лечении через 0-3 дня после ее завершения). Доказано, что при полном гистологическом ответе у пациентов основной группы достигнута 100% 5-летняя скорректированная выживаемость.

4. Установлен, что функция анальной континенции согласно данным пред- и послеоперационного анкетирования ухудшалась у пациентов после ССО в сравнении с их же предоперационным статусом. Однако по результатам анкетирования доказано, что разницы в балльной оценке анальной континенции между пациентами после чрезбрюшной резекции с формированием циркулярного степлерного анастомоза и вариантами брюшно-анальной резекции не выявлено.

ОБОСНОВАННОСТЬ И ДОСТОВЕРНОСТЬ ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ, СФОРМУЛИРОВАННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ

Научные результаты диссертации получены в проспективном рандомизированном исследовании. Методология исследования соответствовала поставленным задачам.

Достаточное количество наблюдений (129 пациентов) и применяемые методы статистического анализа позволили получить статистически обоснованные выводы об эффективности нового метода лечения.

Автор получил статистические различия между количеством ССО в группах рандомизации с отсроченным хирургическим вмешательством и стандартным лечением без ухудшения непосредственных и отдалённых онкологических результатов. Это подчёркивает практическую значимость результатов диссертации.

НАУЧНАЯ, ПРАКТИЧЕСКАЯ, ЭКОНОМИЧЕСКАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИИ С УКАЗАНИЕМ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ

Научная новизна результатов исследования, которое выносится на защиту, не вызывает сомнений. Разработан и апробирован новый метод комплексного лечения пациентов с локализацией рака в нижеампулярном отделе прямой кишки.

В проспективном рандомизированном исследовании доказана возможность увеличения частоты выполнения сфинктеросохраняющих операций после проведения неoadьювантной гиподифракционированной 3D-конформной лучевой терапии (в том числе в сочетании с 2-мя курсами МХТ капецитабином) с отложенным на 6 недель хирургическим вмешательством в лечении нижеампулярного рака прямой кишки.

Метод был внедрён в трех онкологических учреждениях страны (что подтверждено актами о внедрении).

В сравнении с утвержденным в “Алгоритмах диагностики и лечения злокачественных образований” (клинический протокол 2012г.) методом неoadьювантной терапии, разработанный автором диссертации метод даёт возможность выполнить сфинктеросохраняющие операции у большего количества пациентов без ухудшения непосредственных и отдалённых результатов лечения. Это позволяет улучшить качество жизни пациентов и даёт больший потенциал для их социальной реабилитации.

ОПУБЛИКОВАННОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИИ В НАУЧНОЙ ПЕЧАТИ

Основные научные результаты диссертации опубликованы в 17 научных работах, из них 4 статьи в научных рецензируемых журналах, которые включены в перечень ВАК Республики Беларусь (общим объёмом 2,4 авторских листа). В Министерстве здравоохранения РБ утверждена инструкция по применению №135-115 от 27.11.2015. Получен патент на изобретение №18583 от 27.05.2014.

Данные исследования были представлены и обсуждены на научных конференциях, конгрессах и съездах на республиканском и международном уровнях.

СООТВЕТСТВИЕ ОФОРМЛЕНИЯ ДИССЕРТАЦИИ ТРЕБОВАНИЯМ ВАК

Диссертация А.А. Юдина «Лячэнне пацыентаў, хворых на рак нізкаампулярнага аддзела кутніцы, з ужываннем неаад'ювантай хіміяпрамянёвай тэрапіі» оформлена в соответствии с требованиями ВАК (пункты 19, 20 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в РБ»).

Диссертационная работа изложена на 97 страницах и состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы (глава 1), материала и методов исследования (глава 2), результатов исследования (главы 3, 4 и 5), заключения и библиографического списка, включающего 116 использованных источников и 17 собственных научных публикаций соискателя, приложений. Работа содержит 18 таблиц и 21 рисунок.

Каждая глава завершается краткими выводами, где в сжатой форме обобщён изложенный материал. Заключение представлено в виде выводов и рекомендаций по практическому использованию результатов, которые сформулированы корректно и полностью обоснованы.

Методология диссертационного исследования соответствует поставленным задачам, все расчеты проводились современными методами статистического анализа с использованием компьютерных статистических программ.

Эмпирическое распределение количественных переменных в исследовании проверяли на соответствие распределению Гаусса (нормальному распределению, одновыборочному критерию Колмогорова-Смирнова). Данные о распределении качественных параметров, также как и сгруппированных количественных данных, представлялись в виде частотных распределений с указанием удельного веса категории параметра, если количество наблюдений было достаточно большим и/или в виде абсолютного количества наблюдений. Для оценки выживаемости пациентов применялся метод Kaplan-Meier. Доверительные интервалы оценки выживаемости рассчитывались на основе оценки стандартной ошибки по формуле Гринвуда.

Для проверки гипотезы использован log-rank тест в сравнении двух кривых выживаемости и тест Breslow в сравнении трех и более кривых

выживаемости. Сравнение двух групп по качественным признакам проводилось по критерию χ^2 Пирсона. В исследовании был принят уровень статистической значимости $p=0,05$.

Общая характеристика работы и заключение, приводимое в автореферате, дословно воспроизводят соответствующие разделы диссертации. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации и отражает ее основные результаты и положения, выносимые на защиту.

Принципиальных замечаний и вопросов по представленной диссертации нет.

СООТВЕТСТВИЕ НАУЧНОЙ КВАЛИФИКАЦИИ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ, НА КОТОРУЮ ОН ПРЕТЕНДУЕТ

Диссертация А.А. Юдина является самостоятельно выполненной научной работой. Личный вклад автора заключался в изучении литературы по теме диссертационного исследования, определении целей и задач, разработке метода лечения, самостоятельной курации пациентов и выполнении в качестве хирурга-оператора большинства операций, работе с архивным материалом, самостоятельном формировании компьютерной базы данных, подготовке публикаций по теме диссертации и практических рекомендаций.

Анализ представленных материалов свидетельствует о том, что Юдин А.А. хорошо информирован о современном научном состоянии проблемы, поднятой в диссертации, методически правильно провел клиническое исследование и выполнил квалифицированную интерпретацию полученных результатов, основываясь на принципах доказательной медицины с использованием современных статистических методов.

Таким образом, научная квалификация соискателя соответствует степени кандидата медицинских наук, на которую он претендует, что подтверждается достаточным количеством научных публикаций по теме диссертации и докладов на научных конференциях, использованием современных методов исследования и высоким качеством проведенной работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Юдина Антона Александровича «Лячэнне пацыентаў, хворых на рак нізкаампулярнага аддзела кутніцы, з ужываннем

неад'ювантнай хіміяпрамянёвай тэрапіі» является законченной, самостоятельно выполненной научно-исследовательской работой, посвящённой актуальной проблеме современной онкологии, имеет научную новизну и практическую значимость. Диссертация соответствует требованиям, установленным Положением о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь.

Ученая степень кандидата медицинских наук может быть присуждена А.А. Юдину за:

1. Разработку нового метода лечения пациентов с нижеампулярным раком прямой кишки с использованием гипофракционированной 3D-конформной лучевой терапии (в том числе в сочетании с 2-мя курсами МХТ капецитабином) с отложенным на 6 недель хирургическим вмешательством.

2. Доказательство хорошей переносимости разработанного метода: частота токсических реакций не превышала I-II степени токсичности; послеоперационной летальности не было; частота послеоперационных осложнений в сравнении со стандартным методом не увеличивалась.

3. Доказательство возможности увеличения частоты выполнения сфинктеросохраняющих операций при нижеампулярной локализации рака прямой кишки путём использования нового метода с $41,3 \pm 7,3\%$ до $69,7 \pm 7,0\%$ ($p < 0,01$) в сравнении со стандартным лечением, а в сочетании с 2-мя курсами монокимиотерапии – до $77,5 \pm 6,6\%$ ($p < 0,001$) без ухудшения отдалённых онкологических результатов.

4. Доказательство отсутствия ухудшения функциональных результатов лечения после использования разработанного метода в сравнении с чрезбрюшной резекцией с формированием механического анастомоза (по результатам анкетирования пациентов).

Доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент НАН Беларуси,
заведующий кафедрой хирургии
ГУО «БелМАПО»



26.09.2022
Андрэй Іванавіч Воробей афіцыйна акадэміка
Ф.І.О. н. і. праф. Воробей А.А.

Вучоны сапраўды *С.А.* Н.А. Арыемаліа

26.09.2022.

З Вядукам афіцыйна
Кур'ян А. Юдзін А.А.