

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

Попова Артема Викторовича

«Сравнительные результаты предоперационной химиоэмболизации ректальных артерий в комбинированном лечении резектабельного рака прямой кишки», представленную к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.9. Хирургия (медицинские науки), 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки)

Актуальность темы диссертационного исследования

Диссертация Попова А.В. посвящена решению одной из актуальных задач современной онкологической проктологии – определению возможности использования предоперационной эндоваскулярной региональной химиотерапии в комбинированном лечении больных с резектабельным раком прямой кишки (РПК).

В настоящее время рак прямой кишки занимает первое место по темпам прироста заболеваемости и значительно опережает многие другие злокачественные новообразования во всех экономически развитых странах, в том числе и в России.

В зависимости от стадии заболевания лечение больных с резектабельным РПК может быть только хирургическим или сочетаться с другими методами противоопухолевого воздействия (комбинированное лечение). Наиболее распространенными из последних являются предоперационная лучевая терапия (ЛТ): крупнофракционная ЛТ РОД 5 Гр до СОД 25 Гр, мелкофракционная ЛТ РОД 2 Гр до СОД 46-50 Гр и химиотерапия (системная, внутритазовая). А также, различные сочетания этих методов – химиолучевая терапия (ХЛТ).

Анализ результатов как хирургического, так и комбинированного лечения пациентов с раком прямой кишки показывает, что его неудачи главным образом обусловлены местными рецидивами и отдаленными метастазами опухоли.

Развитие рецидивов связано прежде всего с диссеминацией опухолевых комплексов по кровеносным и лимфатическим сосудам, реже – с имплантацией. Возникновению рецидивов способствует и глубина инвазии опухоли в окружающие ткани > 5 мм, расстояние от опухоли до собственной фасции < 1 мм.

Прогресс в хирургическом лечении больных РПК обусловлен технологией тотальной мезоректумэктомии (ТМЕ) при резекции прямой кишки. Однако, соблюдение принципов ТМЕ не всегда обеспечивает желаемый результат. Частота местных рецидивов зависит, в том числе, и от ее качества: при хорошем качестве – 9%, при удовлетворительном – до 12%, при плохом – до 19%. Поэтому, с одной стороны, до сих пор, остается актуальным комбинированный подход в лечении РПК с использованием различных вариантов ХЛТ, с целью максимально возможного подавление агрессии опухоли до начала оперативного лечения, снижение интраоперационной диссеминации, уменьшение риска местного рецидивирования. Однако, с другой стороны, использование этих технологий лимитируется высокой химио- и радиорезистентностью аденогенного рака ПК, невозможностью их проведения при осложнениях заболевания (критический опухолевый стеноз, абсцедирование опухоли, кровотечение), нередкими лучевыми реакциями и осложнениями, постлучевыми интраоперационными техническими трудностями, а также большой частотой послеоперационных гнойных осложнений.

Известно, что прогрессирование злокачественной опухоли, в первую очередь, связано с особенностями ее ангиогенеза. Опухоль бурно растет там, где она хорошо кровоснабжается. Обильная периферическая васкуляризация и, как следствие, хорошая оксигенация опухолевых клеток приводит к выраженной их пролиферации. Таким образом, не вызывает сомнений целесообразность клинического использования методов регионального эндоваскулярного воздействия на сосудистую сеть опухолей различных локализаций, в том числе и прямой кишки.

Поиск путей улучшения результатов лечения рака этой локализации привел к разработке методов эндоваскулярных вмешательств (через сосуды ПК) в предоперационном периоде, которые пока не получили широкого клинического распространения. А имеющиеся публикации, касающиеся использования ХЭ РА при злокачественных опухолях ПК немногочисленны и противоречивы.

К настоящему времени известно два метода комбинированного лечения РПК с использованием эндоваскулярных технологий. Первый – предоперационная эндоваскулярная радиомодификация опухоли Метронидазолом (бассейн верхней ректальной и внутренних подвздошных артерий) с последующей высокодозной лучевой терапией РОД 13 Гр (ЭРМ МЗ+ВЛТ РОД 13 Гр). Второй – предоперационная химиоэмболизация ректальных артерий (ХЭ РА), которая, при сопоставимом с наиболее распространенными методами ЛТ противоопухолевом эффекте, полностью исключает лучевые реакции и осложнения. Что, несомненно, представляет научный и практический интерес.

Изучение результатов клинического использования ХЭ РА, определение ее места и роли в комбинированном лечении резектабельного рака прямой кишки представляется актуальным и значимым.

Именно этому аспекту комбинированного лечения РПК II_{A-B} – III_{A-B} стадии посвящено диссертационное исследование Попова А.В.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, изложенных в диссертации

Научные положения диссертации, выводы и рекомендации основаны на результатах сравнительного анализа хирургического и комбинированного лечения 160 больных с резектабельным раком прямой кишки II_{A-B} и III_{A-B} стадии за период с 2003 по 2017 год.

Клинические группы сформированы корректно, четко определены критерии включения и исключения. В результате применения

предоперационной эндоваскулярной химиоэмболизации ректальных артерий в комбинированном лечении пациентов с резектабельным РПК II_{A-B} – III_{A-B} стадии получены достоверные положительные результаты.

Работа выполнена на достаточно высоком научно-методическом уровне с использованием современных сертифицированных методов исследования. Объём выборки статистически обоснован. Протокол исследования одобрен этическим комитетом. Основные научные положения, выводы, практические рекомендации достоверно подтверждены. В исследовании использованы адекватные современные статистические методы анализа.

По теме диссертации опубликовано 26 научных работ в центральной, местной и зарубежной печати, из них 9 – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ. Публикации и автореферат полностью отражают содержание диссертации.

Научная новизна и достоверность исследования

Работа основана на достаточном клиническом материале. На основании результатов флуоресцентной микроскопии, спектрофотометрии, интраоперационной микроскопической диссеминации, морфологических и иммуногистохимических исследований диссертант доказал, что ХЭ РА приводит к созданию депо химиопрепарата в опухоли, активному включению 5-FU в цитоплазму, структуры ядра и ДНК, в совокупности с ишемией обеспечивает летальное повреждение клеток опухоли, обладает достаточно выраженным противоопухолевым эффектом (III степень – 82,5%), сопоставимым с высокодозной лучевой терапией РОД 13 Гр на фоне эндоваскулярной радиомодификации Метонидазолом (83,3%). По сравнению с крупнофракционной ЛТ СОД 25 Гр увеличивает явления апоптоза в 1,5 раза и снижает экспрессию пролиферации – в 1,4 раза. При этом, не вызывает реакций и осложнений, свойственных лучевым технологиям.

Автором подтверждено, что диагностическая ангиография до химиоэмболизации ректальных артерий позволяет уточнить локализацию, размеры опухоли ПК и определить особенности ангиоархитектоники бассейна НБА (рассыпной / магистральный тип кровоснабжения / выраженность краевой

артерии), прогнозировать возможность выполнения реконструктивно-восстановительного этапа хирургического вмешательства.

Диссертант установил, что предоперационная ХЭ РА в комбинированном лечении РПК II_{A-B} – III_{A-B} стадии по сравнению с методами неoadьювантной лучевой терапии (крупнофракционной ЛТ СОД 25 Гр / высокодозной ЛТ РОД 13 Гр на фоне эндоваскулярной радиомодификации Метронидазолом) не создает интраоперационных технических трудностей и не оказывает отрицательного влияния на выполнение сфинктеро- и функционально-сохраняющих операций при РПК, не увеличивает частоту послеоперационных гнойных осложнений и послеоперационную летальность.

Результаты исследования, проведенного автором, свидетельствуют, что эндоваскулярная химиоэмболизация ректальных артерий в комбинированном лечении резектабельного РПК II_{A-B} и III_{A-B} стадии, в сочетании с технологией ТМЕ, обеспечивает достаточно низкую частоту местного рецидивирования (2,6%) – сопоставимую с высокодозной ЛТ РОД 13 Гр на фоне эндоваскулярной радиомодификации Метронидазолом (2,5%) и более низкую, чем при хирургическом лечении и крупнофракционной ЛТ СОД 25 Гр (соответственно – в 5 и 3 раза). А также – высокую 5-летнюю общую и безрецидивную выживаемость (соответственно – 89,7% и 84,6%).

Значимость для науки и практики выводов и рекомендаций

Выводы проведенного исследования соответствуют поставленным задачам, решение которых позволило автору достичь поставленной цели и положительных клинических результатов. Практические рекомендации основаны на результатах настоящей работы и являются обоснованными.

Полученные результаты, сформулированные на основании данных исследования выводы и практические рекомендации, могут быть внедрены в практическую деятельность эндоваскулярных хирургов, колопроктологов и онкологов, а также использоваться в учебном процессе ВУЗов: на кафедрах хирургического и онкологического профиля при проведении занятий со

студентами, ординаторами и слушателями факультетов (институтов) последипломного образования.

Объем и содержание диссертации

Диссертация написана и оформлена в классическом стиле, на 139 страницах, состоит из введения, трех глав: обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, иллюстрирована 28 рисунками и 20 таблицами. Список литературы включает 140 источников (82 – отечественных, 58 – зарубежных).

В обзоре литературы (глава I), который состоит из пяти разделов, автор анализирует настоящее состояние проблемы, освещает исторические аспекты и современную концепцию хирургического лечения резектабельного РПК, современные методы комбинированного лечения с использованием вариантов предоперационной лучевой терапии. На основании анатомо-ангиологических и биологических предпосылок к использованию предоперационной региональной эндovasкулярной химиотерапии в комбинированном лечении резектабельного РПК отдельно представлены целесообразность и возможности применения эндovasкулярных вмешательств в онкологической проктологии.

В главе II «Материалы и методы исследования» подробно дана характеристика клинических групп пациентов, описаны особенности проведения клинических, инструментальных, морфологических, цитологических, иммуногистохимических исследований, флюоресцентной микроскопии, спектрофотометрии и методы статистического анализа. В этой же главе автор детально представил технологию предоперационной эндovasкулярной химиоэмболизации ректальных артерий, техническое обеспечение и расходные материалы для лечения пациентов в рамках настоящего исследования.

Третья глава посвящена сравнительному анализу собственных клинических результатов хирургического и вариантов комбинированного лечения пациентов с резектабельным РПК II_{A-B} и III_{A-B} стадии, как с

использованием предоперационной лучевой терапии, так и на фоне эндоваскулярных вмешательств (радиомодификации / химиоэмболизации).

Представлены оригинальные результаты течения постхимиоэмболизационного периода, макроскопической трансформации опухолей, их морфологические изменения, данные флюоресцентной микроскопии, спектрофотометрии, иммуногистохимии, интраоперационной микроскопической диссеминации после проведения предоперационной эндоваскулярной ХЭ РА. Подробно освещено течение послеоперационного периода, структура послеоперационных осложнений, летальности.

Диссертантом убедительно доказано, что предоперационная ХЭ РА является современным высокотехнологичным эндоваскулярным вмешательством в комбинированном лечении РПК II_{A-B} и III_{A-B} стадии – методом региональной (адресной) химиотерапии. По сравнению с технологиями неoadъювантной лучевой терапии (КЛТ СОД 25 Гр / ВЛТ РОД 13 Гр с программой ЭРМ МЗ) имеет более высокий профиль безопасности, вследствие отсутствия лучевых реакций и осложнений.

Химиоэмболизация ректальных артерий обладает достаточно выраженным противоопухолевым эффектом, сопоставимым с предоперационной высокодозной ЛТ РОД 13 Гр на фоне эндоваскулярной радиомодификации Метронидазолом. По сравнению с крупнофракционной ЛТ СОД 25 Гр, достоверно чаще вызывает летальные повреждения клеток опухоли, увеличивает явления апоптоза в 1,5 раза и снижает экспрессию пролиферации – в 1,4 раза.

Диагностическая ангиография до ХЭ РА позволяет уточнить локализацию, размеры опухоли ПК, определить особенности ангиоархитектоники бассейна НБА и до операции прогнозировать возможность выполнения реконструктивно-восстановительного этапа хирургического вмешательства.

ХЭ РА в комбинированном лечении резектабельного РПК II_{A-B} и III_{A-B} стадии не увеличивает частоту гнойных осложнений по сравнению с

крупнофракционной ЛТ СОД 25 Гр и высокодозной ЛТ РОД 13 гр на фоне эндоваскулярной радиомодификации Метронидазолом, расширяет показания к выполнению сфинктеро- и функционально - сохраняющих операций. В сочетании с технологией тотальной мезоректумэктомии, обеспечивает достаточно низкую частоту местного рецидивирования, сопоставимую с высокодозной ЛТ РОД 13 Гр с программой эндоваскулярной радиомодификации и более низкую, чем при хирургическом лечении и крупнофракционной ЛТ СОД 25 Гр (соответственно - в 5 и 3 раза). А также - высокую 5 - летнюю общую и безрецидивную выживаемость (соответственно 89,7 % и 84,6 %).

Заключение и обсуждение полученных результатов написано в полемическом стиле и объективно отражают полученные результаты. Выводы соответствуют поставленным задачам, сформулированы корректно. Список литературы оформлен в соответствии с требованиями ГОСТа.

Замечания, предложения и вопросы по содержанию диссертационной работы :

1. Влияет ли предоперационная эндоваскулярная химиоэмболизация ректальных артерий на процесс гематогенного метастазирования?
2. Возможно ли проведение предоперационной системной химиотерапии без лучевой или химиолучевой терапии при резектабельном раке прямой кишки?
3. Является ли определяющим для клинического стадирования РПК размеры лимфоузлов?

4. Чем принципиально отличается эндоваскулярная радиомодификация, использованная Вами в третьей группе клинического сравнения от технологии радиомодификации, предложенной Ю.А. Барсуковым?

5. Проводилась ли клиническая оценка эффективности неoadьювантной химиоэмболизации ректальных артерий до операции по общепринятым в онкологии параметрам - " полный " ответ / частичная регрессия / стабилизация / локальное прогрессирование ?

Однако, в целом, вышеизложенные замечания не умаляют достоинств и положительной оценки представленной к защите диссертационной работы. Результаты , полученные в ходе настоящего исследования, являются новыми и имеют важное практическое значение.

Заключение

Диссертация Попова Артема Викторовича на тему : « Сравнительные результаты предоперационной химиоэмболизации ректальных артерий в комбинированном лечении резектабельного рака прямой кишки» на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям : 3.1.9 . Хирургия (медицинские науки) , 3.1.6 . Онкология , лучевая терапия (медицинские науки) , является квалификационным научным исследованием , в котором содержится оригинальное решение актуальной задачи онкологической представлено обоснование клинического проктологии и хирургии , И предоперационной эндоваскулярной химиоэмболизации использования ректальных артерий в комбинированном лечении больных с резектабельным раком прямой кишки ПА-В и IIIA-В - в стадии, позволяющей улучшить результаты лечения

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости, объему материала, методическому исполнению, достоверности и обоснованности полученных результатов диссертационное исследование Попова А.В. соответствует требованиям пункта 9 Положения ВАК Минобрнауки РФ, о порядке присуждения ученых степеней утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.9. хирургия (медицинские науки), 3.1.6. онкология, лучевая терапия (биологические науки, медицинские науки).

Официальный оппонент

Профессор кафедры факультетской хирургии
ФГБОУ ВО «Иркутский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор

(14.01.12 - онкология)



Алексей Владимирович Шелехов

Данные об авторе отзыва

Шелехов Алексей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Иркутский
государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1,
тел.: +7 (3952) 24 38 25, +7 (902) 577 37 57, сайт: <http://ismu.baikal.ru>,
e-mail: a.shelehov@ismu.baikal.ru