

РЕЦЕНЗИЯ

Официального оппонента На диссертационную работу Бардахчяна С.Г. на тему "Роль локализации первичной опухоли при определении выживаемости и эффективности лекарственного лечения у больных колоректальным раком (КРР)" на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

14.00.08 "Онкология"

Нашему вниманию представлена интересная тема, посвященная колоректальному раку. Тема нацелена на изучение того, какое влияние могут иметь разные локализации первичной опухоли в толстой кишке на показатели продолжительности жизни больных колоректальным раком и ответ на лекарственное лечение.

В последнее время выявлена новая информация о наличии разницы между опухолями локализованными на левой и правой стороне толстой кишки, начиная с гистологического типа опухоли до наблюдаемой разницы на молекулярном уровне. Эти факторы, в конечном счете, обуславливают разные показатели выживаемости при локализации опухоли на разных сторонах толстой кишки и, что более важно, на различие ответов на применяемое лекарственное лечение. Но нужно признать, что в литературе противоречивые данные, как при лечении в разных стадиях опухолевого процесса, так и о восприимчивости к целенаправленным (таргетным) препаратам у больных КРР и результативности их лечения.

Статистика развитых стран мира свидетельствует о неуклонном росте впервые выявленных случаев рака толстой и прямой кишки по сравнению со злокачественными опухолями любой другой локализации, за исключением рака легкого. В мире, в целом, заболеваемость неодинакова: самые высокие показатели заболеваемости в Австралии, Новой Зеландии, Европе и Северной Америке, а самые низкие - в Африке, Центральной и Южной Азии. Такие географические различия, по всей видимости, определяются степенью влияния факторов риска КРР -- особенностей диеты, вредных привычек и экологических факторов, на фоне генетически обусловленной восприимчивости к развитию данного вида рака. Тревожным фактом является высокий уровень летальности на первом году жизни после установления диагноза, обусловленной тем, что при первичном обращении пациентов к врачу запущенные формы (3-4 стадии) уже имеют более 60% пациентов раком прямой кишки.

Эффективность лечения больных КРР относится к весьма актуальным и сложным проблемам клинической онкологии. Современное лечение КРР предполагает применение комбинированных и сочетанных методов. Остаются дискуссионными вопросы выбора воздействия на опухоли лучевой и химиотерапии. В этом вопросе немаловажную роль играет гистологическая форма опухоли. Расположение опухоли в различных отделах толстого кишечника, обнаружение RAS, BRAF, KRAS, TP53 мутаций, микросателлитной нестабильности (MSI), амплификации HER-1 и 2.

Данная работа посвящена решению этого вопроса, и как научная новизна работы, акцентирована на опухолях во 2-ой стадии заболевания, при которой есть много противоречивых вопросов о необходимости и оправданности химиотерапевтического лечения после операции, поскольку всемирные протоколы не дают окончательного ответа на этот вопрос, оставляя необходимость применения химиотерапии на усмотрение врача, исходя из наличия того или иного факторов риска.

Исходя из вышесказанного актуальность темы несомненна, а задачи, поставленные автором, отражают сущность проблемы.

-изучить у больных КРР левой и правой локализации, получивших и получающих лечение в Онкологическом Научном центре МЗ РА и. Мурацана (химиотерапевтическая клиника), с 2010 по 2020 гг.

-Оценить связь между локализацией опухоли и показателями выживаемости при каждой стадии заболевания в отдельности.

-Изучить схемы химиотерапии у больных КРР (5-FU/Leucovorin; Capecitabine; FOLFOX (5-FU+Leucovorin + Oxaliplatin); XELIRI (Capecitabine + Irinotecan)) и оценить их эффективность, степень объективного ответа, в зависимости от локализации первичной опухоли и других прогностических факторов.

-Оценить эффективность целенаправленных (таргетных) препаратов (Bevacizumb (Avastin), Cetuximab (Erbix)), добавленных к химиотерапии и изменение степени объективного ответа при лечении больных КРР и возможная связь его с локализацией опухоли при лекарственном лечении препаратами первой линии и последующих курсов/2-ой, 3-ей линии/.

-Обращено особое внимание на группу больных колоректальным раком во 2-ой стадии, с целью оценки значимости локализации опухоли и является ли это решающим фактором при решении вопроса о необходимости проведения адъювантной химиотерапии. При этом, были учтены и ряд прогностических факторов (возраст, степень злокачественности, G, наличие метастазов в лимфоузлы, а также экспрессия некоторых антигенов).

Все это позволило автору найти четкие ответы на поставленные вопросы.

Научная новизна работы

Впервые в РА проведено исследование, которое оценило выживаемость больных КРР в зависимости от локализации и различных методов лечения.

Автором диссертационной работы для решения вышеуказанных важных задач были использованы ряд клиничко-параклинических методов исследования, что позволило получить достаточный по объему и весьма убедительный практический материал.

Диссертационная работа Бардахчяна С.Г. на тему “Роль локализации первичной опухоли при определении выживаемости и эффективности лекарственного лечения у больных КРР” изложена четко на 113 страницах компьютерного текста, состоит из введения, 3-х глав, включающих обзор литературы, материалы и методы, собственные исследования, а также обсуждение, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Работа иллюстрирована 7-ю таблицами, 23-я рисунками и 3-я протоколами. Список литературы содержит 154 источника.

Обзор литературы изложен четко и разносторонне, прослеживается хорошее знание автором проблемы. Обобщен материал по КРР, учитывая современные подходы к лечению в зависимости от стадии опухоли (правосторонняя или левосторонняя, прямая кишка), прогностических и предиктивных факторов, таких как лимфоваскулярная и периневральная инвазия, степень дифференцировки опухоли (Г), перфорация и непроходимость, глубина инвазии (pT4), гистологический тип, наличие инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TILs), количество удаленных лимфоузлов, значение краев резекции. Большое значение придается генетическим факторам, наличию микросателлитной нестабильности, мутации MMR-гена, KRAS, NRAS, BRAF, TP53, делеции 18gLOH. Важное значение придается времени начала адъювантной химиотерапии. В настоящее время есть много публикаций о влиянии роли локализации опухоли толстого кишечника на выживаемость, эффективности химиотерапии, в особенности воздействие некоторых таргетных препаратов.

Анализируя литературные данные некоторые авторы утверждают, что правосторонние и левосторонние опухоли толстого кишечника нужно рассматривать как отдельные нозологические единицы.

В главе 2 приводится характеристика клинического материала и методов исследования 602 больных КРР. При статистической обработке материала учитывались половая принадлежность, возраст, курение, наследственность, время постановки диагноза, локализация опухоли, стадия, отдаленные метастазы, вид и время проведения оперативного вмешательства, наличие факторов риска, молекулярный статус опухоли, проведение лучевой терапии, сочетанной химиолучевой терапии, дозировки, количество курсов, схемы химиотерапии, проведение таргетной терапии, постхимиотерапевтические осложнения и выживаемость больных. Материал обработан с помощью статистической программы SPSS версия 20,0. Оценка выживаемости проводилась по тесту Log-Rank и кривым Каплан-Мейера.

В главе собственных исследований автор досканально представил анализ обработки исследуемого материала, который показал, что показатели 3-х и 5-и летней общей выживаемости (ОВ) сопоставимы с данными других развивающихся стран, хотя и низки по сравнению с данными развитых стран. Возможными причинами могут быть неадекватный объем операции, неполный объем лучевой терапии и химиотерапии (по ряду причин), низкая доступность таргетной терапии за исследуемый период, а также отсутствие национальных протоколов и стандартов лечения. Локализация первичной опухоли не является отдельным прогностическим фактором при 1-ой и 2-ой стадиях КРР. При 3-ей стадии левосторонне расположенные опухоли имели более высокую ОВ и безрецидивную

выживаемость (БРВ) по сравнению с правосторонне расположенными опухолями и опухоли прямой кишки. Не выявлено статистически достоверной разницы в показателях выживаемости в зависимости от локализации КРР. Химиотерапия и лучевая терапия при 2-ой стадии рака прямой кишки достоверно не увеличивает ни ОВ ни БРВ, но увеличивает при 3-ей стадии.

Итак, в популяции исследуемых больных КРР 3-х летняя ОВ составила 79,7 % в I и II стадиях, 62,5% в III-ей стадии и 24,4% в IV-ой стадии.

Как известно эффективность химиотерапии различна при разных расположениях КРР, особенно при II стадии необходимо учитывать прогностические факторы для решения вопроса необходимости адъювантной химиотерапии. При расположении опухоли в прямой кишке важно оценить как факторы риска, так и расположение опухоли у больных с показаниями к назначению неадъювантных и куративных режимов радиотерапии или/и химиотерапии. По данным автора назначение стандартной химиотерапии с включением таргетных препаратов не выявило увеличение общей и безрецидивной выживаемости.

Выводы и практические рекомендации обоснованы и отражают основные положения полученных результатов.

Автореферат написан в традиционном стиле на 22 страницах и полностью отражает все постулаты диссертационной работы.

Диссертационная работа Бардахчяна С.Г. написана в традиционном стиле, грамотно, оформлена четко представленными таблицами и рисунками, облегчающими восприятие текста.

По своей сути и выбранной теме диссертационная работа очень интересна, актуальна и свидетельствует о высоком профессионализме автора.

Замечаний нет, а пожелания касаются только продолжения работы.

Учитывая высокую научно-практическую значимость диссертационной работы Бардахчяна Самвел Георгиевича в целом в практической онкологии, считаю что работа и сам автор скромностью, профессионализмом, достоин присвоения искомой степени кандидата медицинских наук.

Официальный оппонент

Д.м.н. профессор

Директор

Национального Центра Онкологии



Айрапетян Л.Г.

Манукян Н.В.

09.04.2021