

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Геворкяна Юрия Артушевича на диссертационную работу Азовского Даниила Игоревича на тему «Неoadъювантная химиотерапия в комбинированном лечении рака ободочной кишки», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия; 3.3.3. Патологическая физиология

Актуальность темы диссертационной работы

Диссертационное исследование Д.И. Азовского посвящено проблеме, сохраняющей высокую медико-социальную значимость, – лечению рака ободочной кишки. Несмотря на совершенствование хирургической техники и внедрение стандартизированных схем адъювантной химиотерапии, частота системного прогрессирования заболевания остается неприемлемо высокой. В последние годы научное сообщество активно обсуждает смещение акцентов в сторону предоперационного лекарственного воздействия. Хотя неoadъювантная химиотерапия прочно вошла в стандарты лечения рака прямой кишки, ее роль при резектабельной аденокарциноме ободочной кишки до сих пор дискуссионна. Автор совершенно справедливо отмечает, что рак ободочной кишки остается одной из немногих нозологий, где тотальная неoadъювантная стратегия не нашла широкого применения в рутинной клинической практике. Это связано с нехваткой убедительных данных о непосредственной эффективности, переносимости и, что критически важно, о ее влиянии на течение периоперационного периода и отдаленную выживаемость.

Особый интерес представляет попытка автора связать клинический ответ на терапию с молекулярно-биологическими характеристиками опухоли, а именно с активностью сигнального пути PI3K/AKT/mTOR и экспрессией регуляторных молекул – ганкирина и микроРНК-605. В условиях, когда рутинные маркеры не позволяют предсказать ответ на проводимую лекарственную цитостатическую терапию у значительной части пациентов, поиск новых предикторов является крайне востребованным. Таким образом, представленная работа, нацеленная на всестороннюю оценку эффективности и безопасности тотальной неoadъювантной химиотерапии с параллельным поиском прогностических биомаркеров, является, несомненно, актуальной и отвечает на вызовы современной онкологии.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов, сформулированных в диссертации

Новизна исследования очевидна и основные её позиции, на мой взгляд, заключаются в том, что Азовским Даниилом Игоревичем впервые на репрезентативном клиническом материале дано комплексное обоснование целесообразности переноса всего запланированного объема химиотерапии (8 курсов FOLFOX-6) на предоперационный этап. Принципиально важным является опровержение опасений о негативном влиянии столь длительного лекарственного воздействия на хирургический этап: Д.И. Азовским доказано, что тотальная неоадьювантная терапия не увеличивает частоту тяжелых интра- и послеоперационных осложнений. В работе получены новые данные о структуре патоморфологического ответа опухоли. Впечатляет, что каждому десятому пациенту в основной группе удалось достичь полной регрессии опухоли (TRG 1), что является максимальным показателем локального контроля.

Особо стоит выделить молекулярный раздел работы. Автору удалось установить, что эффективность терапии сопряжена с разнонаправленной динамикой компонентов сигнального пути PI3K/AKT/mTOR. Новыми и нетривиальными являются данные о том, что отсутствие объективного ответа ассоциировано с выраженным снижением ганкирина и резким повышением микроРНК-605, а также взрывным ростом экспрессии PDK1. Предложенная на основе этих маркеров математическая модель прогнозирования ответа на лечение, включающая не только молекулярные, но и стандартные клинические параметры (T и N), обладает несомненной новизной и практической ценностью.

Значимость полученных результатов для теории и практики

Практическая значимость диссертации не вызывает сомнений. Полученные результаты позволяют онкологам рассматривать тотальную неоадьювантную химиотерапию как безопасный и эффективный метод, позволяющий повысить комплаентность пациентов и завершить лекарственный этап в полном объеме на предоперационном этапе. Очень важным с практической точки зрения является разбор автором тактики при субкомпенсированном опухолевом стенозе. Показано, что формирование превентивной разгрузочной колостомы не является препятствием для реализации протокола лекарственной терапии, что позволяет

проводить лечение даже у исходно тяжелой категории больных без риска кишечной непроходимости. Разработанная модель логистической регрессии, несмотря на необходимость дополнительной валидации на больших выборках, дает клиницистам инструмент для персонализированного отбора пациентов, у которых данная стратегия будет максимально эффективна.

**Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций,
сформулированных в диссертации**

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций, изложенных в диссертационной работе Азовского Даниила Игоревича, не вызывает сомнений, они обусловлены достаточным объемом использованного клинического материала, база данных включает результаты обследования, лечения и динамического наблюдения 62 больных раком (аденокарцинома) ободочной кишки II–III стадии (T3-4N0-2M0). Для получения и оценки результатов в работе использовались современные клинико-диагностические и молекулярно-биологические технологии, исследования выполнены на высоком методологическом уровне. Автором проведен обстоятельный и критический анализ полученных данных с применением современных методов статистической обработки. Цель работы отражает суть проведенного автором исследования, задачи соответствуют поставленной цели. Положения, выносимые на защиту, и выводы, содержащиеся в диссертации, аргументированы и достоверны, выводы являются логическим следствием полученных результатов. Результаты исследования доложены и обсуждены на научно-практических конференциях различного уровня, включая международные, что является итогом изучения и личного вклада автора в разработку темы диссертационной работы. Уровень апробации результатов в полной мере соответствует требованиям к кандидатским диссертациям. По теме работы опубликовано 7 научных работ, в том числе 4 статьи – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, получен 1 патент РФ на изобретение. Все вышеизложенное позволяет заключить, что научные положения и выводы диссертации аргументированы и достоверны.

Оценка содержания работы, ее завершенность и оформление

Диссертационная работа оформлена в традиционном академическом стиле, соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Работа изложена на 138 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав (обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение), заключения, выводов и практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 15 рисунками и 20 таблицами, что обеспечивает наглядность представления материала. Список литературы включает 143 источника, в том числе 9 работ отечественных и 134 – зарубежных авторов. Такое соотношение отражает глубокое погружение автора в мировую научную повестку по изучаемой проблеме.

Во «Введении» соискатель дает общую характеристику работы и убедительно аргументирует актуальность избранной темы, четко формулирует цель и задачи исследования, обосновывает научную новизну, теоретическую и практическую значимость. Цель работы сформулирована ясно и полностью отражает суть исследования, а задачи логично раскрывают пути ее достижения. Положения, выносимые на защиту, сформулированы конкретно и отражают основные результаты работы.

Первая глава представляет собой обзор литературы, в котором проведен глубокий и всесторонний анализ современного состояния проблемы. Автор последовательно освещает эпидемиологические аспекты колоректального рака, эволюцию комбинированных методов лечения, подробно останавливается на эволюции химиотерапевтических подходов — от исторически первых попыток применения 5-фторурацила в адъювантном режиме до современных международных исследований по неoadъювантной химиотерапии (FOxTROT, PRODIGE 22, OPTICAL). Заслуживает внимания критический анализ влияния предоперационной химиотерапии на риски развития хирургических осложнений. Отдельный раздел посвящен молекулярной онкологии рака ободочной кишки, где автор демонстрирует глубокое понимание сигнального пути PI3K/AKT/mTOR, роли онкопротеина ганкирина и регулирующей его микроРНК-605 в патогенезе заболевания. Данные литературы осмыслены и обобщены в виде краткого заключения, логично подводящего к необходимости проведения настоящего

исследования. Глава отражает высокую эрудицию диссертанта и его способность к аналитическому мышлению.

Вторая глава «Материал и методы исследования» детально описывает дизайн работы, критерии включения и исключения пациентов, характеристику клинического материала и использованные методы. Следует отметить тщательно продуманный дизайн исследования: одноцентровое нерандомизированное исследование с проспективным формированием основной группы ($n=30$) и ретроспективным набором контрольной ($n=32$). Сравниваемые группы сопоставимы по полу, возрасту, стадии, гистотипу и локализации опухоли, что подтверждено статистическими расчетами. Впечатляет методологическая оснащенность работы: помимо рутинных клинико-инструментальных методов, использованы высокотехнологичные молекулярно-биологические методики (ОТ-ПЦР в реальном времени) для оценки экспрессии компонентов сигнального пути PI3K/AKT/mTOR, ганкирина и микроРНК-605. Подробно описан протокол неоадьювантной химиотерапии по схеме FOLFOX-6, а также критерии оценки токсичности (NCI-CTCAE v5.0), хирургических осложнений (Clavien–Dindo) и патоморфологического ответа (Mandard). Методы статистической обработки адекватны поставленным задачам, включают современные подходы, в том числе многофакторный логистический регрессионный анализ и ROC-анализ. Все это позволяет заключить, что исследование выполнено на высоком методологическом уровне.

Третья глава, представляющая результаты собственных исследований, построена логично и последовательно. Первый раздел главы посвящен оценке токсичности и переносимости химиотерапии в сравниваемых группах. Автором проведен скрупулезный анализ гематологической и негематологической токсичности, убедительно показано, что перенос всего объема полихимиотерапии на предоперационный этап не увеличивает частоту тяжелых нежелательных явлений. Более того, обращает на себя внимание факт, что в группе неоадьювантной химиотерапии не зарегистрировано случаев нейтропении III степени и фебрильной нейтропении, что выгодно отличает данный режим от адьювантного. Высокая завершенность лечения (96,7%) в основной группе является важным практическим результатом.

В подразделе, посвященном хирургическому этапу, детально проанализированы объем и характер выполненных вмешательств. Важно, что во всех случаях в обеих группах удалось достичь R0-резекции. Автор убедительно доказывает, что длительная предоперационная химиотерапия не приводит к увеличению частоты послеоперационных осложнений (10% в основной группе против 15,7% в контрольной) и не ухудшает течение периоперационного периода. Отдельно разобран вопрос о пациентах с субкомпенсированным опухолевым стенозом, которым выполнялась превентивная колостомия, что позволило безопасно провести полный курс НАХТ.

Оценка непосредственной эффективности неoadьювантной терапии представлена с использованием как клинических (RECIST 1.1), так и патоморфологических критериев. Особого внимания заслуживает детальный анализ частоты и выраженности патоморфологического ответа: полная регрессия (TRG 1) достигнута у 10% больных, клинически значимый ответ (TRG 1–2) — у 26,6%, а явление down-staging зафиксировано у каждого третьего пациента (33,3%). Эти данные подкреплены наглядным клиническим примером с убедительными иллюстрациями, что существенно повышает восприятие материала.

Анализ отдаленных результатов демонстрирует статистически значимое улучшение двухлетней безрецидивной выживаемости в группе НАХТ по сравнению с контролем (96,6% против 78,1%; $p=0,01$), что, на мой взгляд, является ключевым аргументом в пользу предложенной стратегии. Различия в общей выживаемости не достигли статистической значимости, что автор справедливо связывает с недостаточным сроком наблюдения и ограниченным объемом выборки.

Молекулярные разделы главы представляют несомненный научный интерес. Автором выявлены нетривиальные закономерности изменения экспрессии компонентов PI3K/AKT/mTOR-сигнального пути, ганкирина и микроРНК-605 в зависимости от распространенности опухоли и ее ответа на лечение. Установлено, что эффективность терапии ассоциирована со снижением ганкирина и повышением микроРНК-605, тогда как при отсутствии ответа наблюдается взрывной рост экспрессии PDK1. Эти фундаментальные данные углубляют понимание механизмов лекарственной чувствительности и резистентности при раке ободочной

кишки. Логичным завершением работы является разработка прогностической модели на основе логистической регрессии, которая включает как клинические, так и молекулярные параметры и демонстрирует хорошее качество ($AUC=0,792$).

В главе «Заключение» автор последовательно обобщает полученные результаты, проводит их сопоставление с литературными данными. Представленная патогенетическая схема, обобщающая роль изученных молекулярных маркеров в механизмах опухолевой прогрессии, выглядит убедительно и наглядно. Сформулированные 6 выводов полностью соответствуют поставленным задачам, логично вытекают из представленного материала и аргументированы. Практические рекомендации (3) конкретны, лаконичны и отражают реальные.

В автореферате представлен основной материал диссертации соответственно действующим требованиям. Автореферат диссертации в полной мере отражает содержание диссертационной работы.

Замечания

Существенных критических замечаний к работе нет. В тексте обнаруживаются отдельные стилистические недочеты и единичные опечатки, которые не оказывают влияния на ее научно-практическую значимость.

Заключение

Таким образом, диссертация Азовского Даниила Игоревича на тему «Неoadьювантная химиотерапия в комбинированном лечении рака ободочной кишки», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия; 3.3.3. Патологическая физиология, является самостоятельной, законченной научно-исследовательской работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по улучшению результатов лечения больных резектабельным раком ободочной кишки путем внедрения тотальной неоадьювантной химиотерапии и молекулярного прогнозирования ее эффективности. Автором соблюдены все требования, предъявляемые к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук в части полноты опубликования результатов исследования,

корректного соблюдения заимствований, определения личного участия в выполнении исследования, требований к оформлению текста работы.

Диссертация по своей актуальности, объему и методологическому уровню выполненных исследований, новизне полученных данных, теоретической и практической значимости полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положение о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013г. (в последней редакции Постановления Правительства Российской Федерации №1382 от 16.10.2024г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Азовский Даниил Игоревич, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия; 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Официальный оппонент:
Заведующий отделением абдоминальной онкологии №2
ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор

«6» августа 2026 г.

 Ю. А. Геворкян

Подпись д.м.н., проф. Геворкяна Ю.А. «УДОСТОВЕРЯЮ»:

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России
доктор биологических наук, профессор



 Е. А. Дженкова

Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России).

Адрес: 344037, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63. Телефон: +7 (863) 200 1000

Адрес электронной почты: onko-sekretar@mail.ru. Сайт: <https://www.nmtoi.ru/>