

УТВЕРЖДАЮ:

Директор ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Петрова Минздрава России,

доктор медицинских наук, профессор,

член-корреспондент РАН

Беляев А.М.

« 7 » сентября 2026 г.



Отзыв

ведущей организации Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Азовского Даниила Игоревича «Неoadьювантная химиотерапия в комбинированном лечении рака ободочной кишки», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)

Актуальность темы выполненного исследования

Актуальность темы научно-квалификационного исследования не вызывает сомнения, так как отдаленные результаты стратегии радикального хирургического вмешательства с последующей адьювантной полихимиотерапией остаются неудовлетворительными: частота рецидивов и отдаленных метастазов в течение первых двух лет после завершения лечения при резектабельном раке ободочной кишки достигает 20-30 %. Указанные обстоятельства диктуют настоятельную необходимость поиска новых лечебных подходов, способных реально улучшить прогноз у этой сложной категории пациентов.

В последние годы все большее внимание исследователей привлекает концепция тотальной неоадьювантной химиотерапии, предполагающая проведение полного запланированного объема цитостатической терапии на дооперационном этапе. Данная стратегия уже убедительно доказала свою эффективность при раке прямой кишки, желудка, молочной и поджелудочной желез, позволив не только увеличить частоту выполнения радикальных резекций, но и значимо улучшить показатели пятилетней общей выживаемости. Что касается рака ободочной кишки, то до настоящего времени он остается одной из немногих онкологических нозологий, где тотальная неоадьювантная

химиотерапия не нашла широкого применения в рутинной клинической практике. Это объясняется, прежде всего, ограниченным числом исследований, посвященных данному вопросу. Международные многоцентровые программы FOxTROT, PRODIGE 22 и OPTICAL, продемонстрировавшие безопасность коротких (до 6 недель) курсов предоперационной терапии, не дают окончательного ответа на вопрос о целесообразности переноса всего запланированного объема химиотерапии на дооперационный этап. Остаются не до конца изученными профиль токсичности, влияние на течение периоперационного периода, а также отдалённые онкологические результаты применения тотальной неоадьювантной стратегии при резектабельном раке ободочной кишки.

Не менее остро стоит проблема прогнозирования ответа опухоли на химиотерапию. Рутинно используемые молекулярно-генетические маркеры (мутации *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, микросателлитная нестабильность) позволяют лишь определить целесообразность назначения таргетных препаратов, но не дают информации о вероятной чувствительности аденокарциномы к стандартным цитостатическим режимам у пациентов с «диким типом» генов и отсутствием драйверных мутаций. В этой связи особое значение приобретает изучение внутриклеточных сигнальных путей, определяющих биологическое поведение опухоли и её реакцию на лекарственное воздействие. Сигнальный каскад PI3K/AKT/mTOR, регулирующий пролиферацию, апоптоз, метаболизм и инвазивный потенциал опухолевых клеток, а также его регуляторы — онкопротеин ганкирин и микроРНК-605 — рассматриваются в современной литературе как перспективные мишени для прогнозирования эффективности терапии, однако их динамика в процессе предоперационного лечения при раке ободочной кишки ранее системно не изучалась.

Все выше изложенное определило цель настоящего исследования, которая заключается в разработке и оценке эффективности комбинированного лечения рака ободочной кишки с применением тотальной неоадьювантной химиотерапии.

Научная новизна исследования

На основании проспективного клинического материала показано, что выполнение полного объема химиотерапии до операции не сопровождается ростом частоты тяжёлых нежелательных явлений и не ухудшает течение послеоперационного периода: общий уровень осложнений в группе неоадьювантного лечения составил 10 % и оказался сопоставим с контрольной группой (15,7 %, $p=0,71$). Принципиально важно, что двухлетняя безрецидивная выживаемость при использовании предложенной стратегии достигла 96,6 %, что статистически значимо превысило результат стандартного адьювантного подхода (78,1 %, $p=0,01$).

Проведен анализ патоморфологического ответа опухоли после 8 курсов предоперационной терапии: частота полных регрессий (TRG 1) составила 10 %, клинически значимого ответа (TRG 1–2) — 26,6 %, а снижение стадии (down-staging) зафиксировано у каждого третьего пациента.

Несомненной научной новизной обладают данные об изменении молекулярного профиля опухоли под влиянием химиотерапии. Установлено, что объективный ответ на лечение ассоциирован со снижением экспрессии ганкирина и повышением уровня микроРНК-605, тогда как резистентность к терапии сопровождается резким увеличением экспрессии PDK1 на фоне подавления c-RAF. Выявлена связь уровней ганкирина и микроРНК-605 с лимфогенной распространённостью и степенью дифференцировки аденокарциномы. На основе многофакторного анализа создана оригинальная прогностическая модель логистической регрессии, включающая клинические (T, N) и молекулярные параметры, которая характеризуется хорошей предсказательной способностью (AUC=0,792).

Обоснованность и достоверность использованных методов, полученных результатов и сформулированных выводов и положений

Работа носит характер проспективного исследования с ретроспективным контролем и направлена на решение конкретных задач, стоящих перед современной клинической онкологией и патологической физиологией. На репрезентативном клиническом материале проведена комплексная оценка непосредственной и отдалённой эффективности тотальной неoadъювантной химиотерапии по схеме «FOLFOX-6» при резектабельном раке ободочной кишки и впервые изучена динамика экспрессии ключевых молекулярных маркеров в опухолевой ткани на фоне лечения

Достоверность полученных результатов обеспечена достаточным объёмом выборки (62 пациента), чётко прописанными критериями включения и исключения, а также корректным дизайном исследования. В работе использованы современные методы инструментальной диагностики (КТ, МРТ, эндоскопия), количественной ПЦР в реальном времени для оценки экспрессии генов и микроРНК, а также адекватные задачам методы статистической обработки, включая логистическую регрессию и ROC-анализ.

Результаты проведенного исследования документированы в таблицах, хорошо иллюстрированы в рисунках и фотографиях, представленных в работе. Выводы и практические рекомендации корректны, соответствуют сформулированным цели и задачам исследования, логично вытекают из полученных результатов, полностью отражая содержание диссертации.

Научные положения, выносимые на защиту, полностью отражают основные результаты исследования. Выводы логично вытекают из представленного материала, соответствуют поставленным задачам и базируются на корректно обработанных данных. Результаты работы прошли апробацию на научных конференциях различного уровня, опубликованы в 4 статьях в рецензируемых журналах из перечня ВАК, а также защищены патентом РФ на изобретение.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость диссертации состоит в том, что полученные данные расширяют представления о роли сигнального пути PI3K/AKT/mTOR и

его регуляторов в формировании ответа аденокарциномы ободочной кишки на цитостатическую терапию. Выявленные молекулярные закономерности могут служить основой для дальнейших исследований механизмов лекарственной резистентности.

Практическая ценность работы определяется прежде всего тем, что разработанный протокол тотальной неоадьювантной химиотерапии продемонстрировал высокую завершенность лечения (96,7 %), приемлемый профиль безопасности и значимое улучшение безрецидивной выживаемости, что позволяет рассматривать его в качестве эффективной альтернативы стандартному адьювантному подходу. Предложенная прогностическая модель даёт возможность персонализировать лечебную тактику на основании оценки экспрессии ганкирина и микроРНК-605. Кроме того, в работе доказано, что наличие субкомпенсированного стеноза не является противопоказанием к проведению неоадьювантной терапии при условии предварительного формирования разгрузочной колостомы.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику отделения абдоминальной онкологии НИИ онкологии Томского НИМЦ и применяются в учебном процессе кафедры онкологии Сибирского государственного медицинского университета. Разработанный способ комбинированного лечения и прогностическая модель могут быть рекомендованы для использования в специализированных онкологических учреждениях, занимающихся лечением больных колоректальным раком.

Объем и структура диссертации, оценка ее завершенности

Диссертационная работа Азовского Д.И. изложена на 138 страницах машинописного текста и построена по классической схеме, включающей введение, три главы, заключение, выводы и практические рекомендации. Работа иллюстрирована 15 рисунками и 20 таблицами, список литературы содержит 143 источника, из которых 9 принадлежат отечественным авторам, 134 — зарубежным.

Во введении автор дает развернутую характеристику изучаемой проблемы, убедительно обосновывает ее актуальность, четко формулирует цель и задачи исследования, раскрывает научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы. Положения, выносимые на защиту, сформулированы конкретно и в полной мере отражают содержание выполненного исследования.

Первая глава представляет собой обзор литературы, в котором проведен глубокий анализ современного состояния проблемы. Отдельный раздел посвящен молекулярным механизмам канцерогенеза. Обзор литературы завершается аргументированным заключением, обосновывающим необходимость проведения настоящего исследования.

Вторая глава содержит подробное описание дизайна исследования, клинической характеристики пациентов. Детально изложены методики молекулярно-биологического анализа. Представленные методы статистической обработки данных адекватны поставленным задачам.

Третья глава посвящена непосредственно результатам исследований. Значительное внимание уделено молекулярно-биологическим аспектам полученных результатов. Логичным завершением главы является разработка прогностической модели объективного ответа на неоадьювантную химиотерапию.

В заключении автор обобщает проанализированный материал, сопоставляет их с данными литературы. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из содержания работы и полностью соответствуют поставленным цели и задачам.

Автореферат и научные публикации отражают основное содержание работы, раскрывают положения, выносимые на защиту.

Таким образом, диссертационная работа Азовского Д.И. является завершенным, самостоятельным научно-квалификационным исследованием, выполненным на хорошем методическом уровне, имеющим как фундаментальное, так и прикладное значение. Автореферат в полной мере отражает основное содержание диссертации и оформлен в соответствии с действующими требованиями.

Общие замечания по работе

Диссертационная работа Азовского Д.И. «Неоадьювантная химиотерапия в комбинированном лечении рака ободочной кишки» не вызывает принципиальных замечаний по форме, способу изложения и содержанию работы. В тексте присутствуют единичные стилистические неточности, которые не портят общее впечатление о работе и не влияют на восприятие материала.

В порядке дискуссии хотелось бы получить ответ на следующий вопрос:

Какие первичные и/или вторичные конечные точки были приняты для определения объема выборки пациентов в исследуемых группах «комбинированного лечения больных резектабельным раком ободочной кишки с включением тотальной неоадьювантной химиотерапии по схеме «FOLFOX 6» (8 циклов) с последующим радикальным хирургическим вмешательством»?

Заданный вопрос вызван клиническим интересом к представленной работе и не влияет на ее позитивную оценку.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Азовского Даниила Игоревича «Неоадьювантная химиотерапия в комбинированном лечении рака ободочной кишки» является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой решена задача имеющая значение для онкологии и патологической физиологии - прогнозирование ответа опухоли на тотальную неоадьювантную

химиотерапию резектабельного рака ободочной кишки.

По актуальности, объему, методическому уровню проведенных исследований и значимости полученных результатов диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук. Автор работы Азовский Даниил Игоревич заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.3.3. Патологическая физиология.

Отзыв на диссертацию Азовского Даниила Игоревича «Неoadъювантная химиотерапия в комбинированном лечении рака ободочной кишки» обсужден и одобрен на заседании научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 9 от «07» сентября 2026 года.

Заведующий научным отделом – ведущий
Научный сотрудник научного отдела
инновационных методов терапевтической
онкологии и реабилитации
НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова
доктор медицинских наук
(14.01.12 – Онкология, 03.01.04 – Биохимия),
профессор

Семиглазова Т.Ю.

Подпись _____ заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России
д.м.н., доцент



Иванцов А.О.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, Тел. +78124399555, e-mail center.petrova@niiioncologii.ru