

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ГБУЗ ММНКЦ

им. С.П. Боткина ДЗМ,

академик РАН, доктор

медицинских наук, профессор

Шабунин Алексей Васильевич

«16» 05 2025 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы о научно-практической значимости диссертации Полякова Александра Николаевича на тему «Стратегия лечения при резектабельной холангиокарциноме», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Актуальность темы диссертации

Холангиокарцинома – опухоль, исходящая из эпителия желчных протоков, характеризуется низким уровнем резектабельности. Неблагоприятный прогноз и высокий риск серьезных послеоперационных осложнений при этом заболевании подчас вынуждают сомневаться в целесообразности в резекции, особенно в группе больных с наличием неблагоприятных факторов. В исследовании, результаты которого были опубликованы в этом году, показано, что у 10% больных, оперированных по поводу внутриспеченочной холангиокарциномы, рецидив развивается в течение первых трех месяцев. Внепеченочная холангиокарцинома также характеризуется негативным прогнозом. Высока частота послеоперационных осложнений и летальности. Кроме того, при внепеченочной холангиокарциноме, как правило, развивается механическая

желтуха, которая вынуждает врачей вносить значительные коррективы в план обследования и лечения. Целесообразность билиарной декомпрессии и выбор метода, с помощью которой она должна выполняться, также являются предметом для обсуждения.

Существуют противоречивые мнения касательно минимального объема лимфодиссекции, оптимального объема вмешательства на первичном очаге, на окружающих структурах, а также на крупных сосудах при их вовлечении. Вызывают дискуссию аспекты резекционного и реконструктивного этапов.

Несмотря на неудовлетворительные отдаленные результаты, арсенал дополнительной терапии при резектабельной холангиокарциноме значительно ограничен. Лишь капецитабин в монорежиме в послеоперационном периоде с определенными оговорками показал свою эффективность и является единственным вариантом для назначения в дополнение к резекции. Локализация холангиокарциномы, наличие или отсутствие факторов прогноза не влияют на выбор адъювантной терапии – всем пациентам, которые могут перенести комбинированное лечение, в послеоперационном периоде назначается капецитабин. Существуют работы, показывающие целесообразность применения химиолучевой терапии в группах негативного прогноза, но в практической медицине такой подход широкого распространения не получил. Предоперационная терапия у операбельных пациентов с холангиокарциномой – активно изучаемый вопрос, но в рутинной практике такой опции нет, на первом этапе больных оперируют.

Негативный прогноз при холангиокарциноме, вопросы и разногласия, отмеченные выше, широкий спектр нерешенных задач, возникающих при лечении больных с резектабельной холангиокарциномой, определяют актуальность настоящей работы.

Связь темы диссертации с планом основных научных работ

Диссертационная работа Полякова А.Н. выполнена в соответствии с основным планом научно-исследовательских работ Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Представленные в работе цели, задачи и результаты направлены на разработку и внедрение современных методов лечения онкологических заболеваний.

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

Впервые в Российской Федерации проведен всесторонний анализ результатов лечения операбельных больных с холангиокарциномой всех локализаций с включением представительного числа пациентов. В работе изучены нестандартные подходы в лечении больных резектабельной холангиокарциномой. Осуществлен анализ результатов предоперационного этапа, а также результатов послеоперационного периода. Изучены непосредственные результаты дополнительного лечения.

Проведен полноценный анализ отдаленных результатов с изучением большого числа факторов. Изучено влияние морфологических, лабораторных, клинических параметров на общую и безрецидивную выживаемость. Дополнительно оценено влияние примененных методов предоперационной подготовки, выполненных объемов операции и использованной дополнительной терапии на онкологические результаты. На основании проведенной работы разработаны шкалы, которые, помимо прогнозирования, позволяют более корректно выбрать тактику лечения в зависимости от наличия и числа выявленных негативных признаков.

На основании полученных данных предложены практические рекомендации, а также алгоритм лечения больных с резектабельной

холангиокарциномой в зависимости от локализации опухоли, ее параметров и наличия осложнений.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Осуществлен всесторонний анализ непосредственных и отдаленных результатов хирургического и комбинированного лечения более чем 380 пациентов с резектабельной холангиокарциномой. Изучена переносимость и эффективность предоперационной терапии, а также разных режимов послеоперационного лечения, влияние этих режимов на прогноз. Оценены методы предоперационной подготовки, объемы вмешательств, клинико-морфологические параметры, проанализировано их влияние на риск развития послеоперационных осложнений и онкологические результаты.

На основании данных, полученных в исследовании:

приведены аргументы в пользу чрескожного билиарного дренирования над эндоскопическим при резектабельной проксимальной локализации внепеченочной холангиокарциномы; при этом показано, что при дистальной локализации внепеченочной холангиокарциномы чрескожный метод не ухудшил результаты операции;

обоснована целесообразность экономных резекций при внутripеченочной холангиокарциноме, а также изолированных резекций желчных протоков при перихилярной опухоли при ограниченном опухолевом поражении;

на основании собственных данных показана безопасность и целесообразность вмешательства на первом сегменте печени при перихилярной опухоли, а также лимфодиссекция с удалением не менее шести лимфатических узлов; при других локализациях холангиокарциномы доказана безопасность регионарной лимфодиссекции;

определены негативные факторы, с их использованием разработаны шкалы прогноза; опираясь на полученные результаты, предложены варианты дополнительного лечения в зависимости от локализации и установленной прогностической группы;

при этом показана онкологическая целесообразность операции у больных холангиокарциномой неблагоприятного прогноза или при выявлении сосудистой инвазии, при необходимости комбинированных вмешательств; кроме того, доказана обоснованность повторных резекций печени при рецидиве внутривнутрипеченочной холангиокарциномы.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Предложенный алгоритм лечения уже используется в отделениях ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Нижегородском областном клиническом онкологическом диспансере. Полученные результаты, выводы и практические рекомендации диссертации рекомендуется использовать в работе других онкологических клиник и диспансеров, в национальных клинических рекомендациях по лечению больных билиарным раком.

Данные, полученные в ходе исследования, следует использовать не только в клинической практике, но и на образовательных курсах, на кафедрах онкологии, а также на кафедрах смежной специализации: лучевой диагностики, хирургии. Более того, полученные в ходе обсуждаемой работы результаты уже применяются в повседневной образовательной деятельности кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Полученные результаты могут быть использованы для дальнейших исследований, направленных на поиск безопасных и эффективных вариантов лечения при резектабельной холангиокарциноме. Стоит отметить, что на основании полученных результатов утвержден протокол многоцентрового клинического исследования «Открытое проспективное рандомизированное исследование II фазы по изучению предоперационной системной и регионарной химиотерапии с использованием гемцитабина и препаратов платины при резектабельной внутривнутрипеченочной холангиокарциноме». Центры, которые участвуют в исследовании: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Минздрава России, ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, ГБУЗ «ГКОБ №1 ДЗМ», МКМЦ им И.С. Логинова, а также ГБУЗ НО «НОКОД». Рекомендуются расширить круг лечебных и научных учреждений для проведения совместных научных исследований по изучаемой теме.

Личный вклад автора

При работе над диссертацией Поляков А.Н. изучил и проанализировал большой объем литературных данных, определил цели исследования, его задачи, разработал план научной работы. Согласно самостоятельно разработанному кодификатору собрал клинический материал. Соискатель с использованием современных статистических методов и программ обработал полученные данные. Результаты собственного исследования Поляков А.Н. сопоставил с данными, полученными при анализе мировой литературы, посвященной лечению больных с холангиокарциномой. Диссертация выполнена на достаточном клиническом материале. Все представленные данные и полученные результаты, содержащиеся в диссертации, являются результатом личной работы Полякова А.Н. Немалая часть хирургических вмешательств выполнялась самим автором.

Общая характеристика диссертационной работы

Работа изложена на 335 страницах машинописного текста в традиционном стиле, содержит введение, обзор литературы, четыре главы собственного исследования, обсуждения, заключения и выводов, практических рекомендаций. Завершает работу список литературы, в который включено 374 источника, 30 из них - отечественные, 344 – зарубежных авторов. Работа содержит 128 рисунков и 43 таблицы.

Во введении изложено состояние изучаемой проблемы и смежных вопросов. Также в ней автор определяет научную новизну, обосновывает практическую и научную значимость работы. Кроме того, во введении

соискателем отражены положения, выносимые на защиту, и обосновывается необходимость своего диссертационного исследования.

Первая глава - обзор литературы в простой форме отражает современные стандарты и подходы, которые используются в диагностике и лечении пациентов с резектабельной холангиокарциномой. Отдельно автор останавливается на спорных моментах: вопросах билиарной декомпрессии, объемах лимфодиссекции и резекции. Детально освещены противоположные мнения о целесообразности резекции у больных негативного прогноза или при возникновении рецидива. Несколько разделов главы посвящены комбинированному лечению.

Вторая глава описывает критерии отбора пациентов в исследование, а также параметры, по которым определялись целесообразность и объем операции, возможность проведения дополнительной терапии. Из материалов и методов можно узнать, каким образом проводилась предоперационная подготовка и хирургическое вмешательство, как применялась пред- и послеоперационная терапия. В главе содержатся сведения о методах, которые были использованы для сбора и статистической обработки полученной информации.

В третьей главе «Результаты хирургического и комбинированного лечения при внутripечёночной холангиокарциноме» содержится информация об исходах лечения 195 больных с указанной нозологией, которым выполнена первичная резекция печени, а также результаты десяти повторных резекций печени при внутripеченочной холангиокарциномой. Следует отметить, что более, чем у трети пациентов было выявлено два узла в печени или более. Чаще всего выполнялись обширные резекции печени - в объеме гемигепатэктомии в стандартном или расширенном вариантах.

При однофакторном анализе выявлено несколько признаков, при которых отмечено увеличение риска серьезных осложнений – обширная резекция печени, резекция внепеченочных желчных протоков, кровопотеря, наличие сахарного диабета, необходимость применения маневра Прингла и ряд других. Однако при однофакторном анализе свое независимое влияние на риск развития осложнений подтвердило только наличие сахарного диабета. Дополнительно автор отмечает,

что более обширная лимфодиссекция не увеличила риска развития серьезных осложнений и уровня летальности. Наличие предоперационной терапии также не сказалось негативно на послеоперационном периоде – не отмечено увеличения осложнений, осложнений третьей степени, пострезекционной печеночной недостаточности.

Представлены непосредственные результаты адъювантной терапии – отмечена неплохая переносимость как капецитабина, так и схем с применением гемцитабина. При этом отмечено, что адъювантная терапия положительно повлияла на прогноз независимо от применяемой схемы, что подтверждено многофакторным анализом. Негативными независимыми факторами прогноза оказались: множественное поражение печени, R1 – резекция печени, лимфогенные метастазы, инвазия/резекция соседних структур. Наличие этих факторов ухудшило общую и/или безрецидивную выживаемость. При выявлении двух-трех факторов отмечено дальнейшее снижение общей и безрецидивной выживаемости. Наличие четырех-пяти негативных признаков не исключает пятилетнюю выживаемость, но прогноз в этой группе крайне неблагоприятный.

Как было отмечено выше – адъювантная терапия улучшила прогноз пациентов. Схема послеоперационной терапии в общей группе больных на прогнозе не отразилась, однако среди больных с двумя и более негативными факторами отмечено определенное преимущество в назначении режимов с использованием гемцитабина.

Интересны результаты применения предоперационной терапии – отмечено, что в общей группе больных предоперационная терапия не повлияла ни на общую, ни на безрецидивную выживаемость. С другой стороны, соискателем было выявлено, в группе с предоперационной терапией преобладали пациенты с наличием негативных факторов – разница была статистически значима. Дополнительный анализ отдаленных результатов в группе больных с негативными признаками показал, что предоперационная терапия значительно улучшила безрецидивную выживаемость, также получена тенденция в улучшении общей выживаемости. Кроме того, предоперационная терапия среди пациентов

неблагоприятного прогноза позволила улучшить прогноз по сравнению со стандартной тактикой при резектабельной внутриспеченочной холангиокарциноме – резекцией с последующим назначением капецитабина.

В четвертой главе «Результаты хирургического и комбинированного лечения больных с перихилярной опухолью» представлен анализ лечения 98 пациентов с проксимальной внепеченочной холангиокарциномой, перенесших хирургическое вмешательство. У подавляющего большинства больных послеоперационный период сопровождался осложнениями, причем у 40% из них наблюдались серьезные (III степени и выше) осложнения операции. Летальность составила 12%, за последние 10 лет этот показатель снизился до 8%. Основными причинами смерти стали печеночная недостаточность и гнойно-септические процессы.

Автор отметил, что предоперационное антеградное дренирование желчных путей при их проксимальной обструкции сопровождалось меньшим уровнем осложнений и при этом не оказало негативного влияния на ближайшие и отдаленные результаты операции.

Однофакторный анализ выявил увеличение частоты и риска серьезных осложнений при выполнении резекции воротной вены, однако при многофакторном анализе наличие сосудистого этапа не оказало значимого влияния на непосредственные послеоперационные исходы. При этом вмешательство на I сегменте печени, более адекватная лимфодиссекция (с удалением не менее шести лимфатических узлов) и ререзекция желчных протоков также не ухудшили течение послеоперационного периода.

При оценке отдаленных исходов установлено, что потребность в переливании крови и высокий нейтрофильно-лимфоцитарный индекс достоверно снижали общую и безрецидивную выживаемость. В то же время адекватная лимфодиссекция и операция на I сегменте печени улучшали безрецидивную выживаемость. Многофакторный анализ подтвердил положительное влияние адьювантной терапии на прогноз, при этом выбор схемы лечения (капецитабин в монорежиме или комбинации с гемцитабином) не имел значения.

Автором подчеркивается, что необходимость сосудистой резекции, риск R1 резекции не должны являться причиной отказа от операции.

Глава 5. Результаты хирургического и комбинированного лечения при раке общего желчного протока. В этой главе проанализированы исходы лечения 89 пациентов с указанной нозологией, перенесших панкреатодуоденальную резекцию.

При анализе разных методов предоперационного дренирования желчных путей при механической желтухе, вызванной опухолевой дистальной обструкцией, отмечено, что они сопровождались сопоставимым уровнем осложнений и осложнений III степени и более. Также не было значимой разницы в отдаленных результатах в зависимости от способа дренирования – эндоскопического стентирования или чрескожной чреспеченочной холангиостомии.

При анализе непосредственных результатов панкреатодуоденальной резекции отмечено, что риск серьезных осложнений возрастал с увеличением возраста пациента, тогда как другие факторы (резекция воротной вены, объем лимфодиссекции, техника формирования панкреатического анастомоза) не влияли на частоту осложнений III степени и выше.

При оценке отдаленных результатов выявлено, что накопление негативных прогностических факторов ухудшало исходы. R0 резекция, высокая степень дифференцировки, отсутствие инвазии в поджелудочную железу и забрюшинную клетчатку, отсутствие периневральной инвазии оказались независимыми положительными признаками. Отсутствие лимфогенных метастазов и нормальный уровень СА 19-9 также улучшили прогноз, по только в результате однофакторного анализа.

В отличие от больных с внутripеченочной холангиокарциномой и перихилиарной опухолью, адьювантная терапия при раке общего желчного протока не оказала значимого влияния на отдаленные результаты, за исключением подгруппы пациентов с двумя и более негативными факторами.

Обсуждение и заключение. В разделе «Обсуждение» автор провел сравнительный анализ полученных данных с литературными источниками, выделил спорные моменты, предложил возможные пути их решения.

В «Заключении» кратко и логично изложены ключевые результаты исследования, которые соответствуют данным, представленным в предыдущих главах.

Выводы и практические рекомендации сформулированы четко, аргументированы и основаны на полученных результатах.

Основные положения диссертации опубликованы в научных изданиях и представлены на конференциях.

Замечания по диссертации

Принципиальных замечаний к работе нет. Структура диссертации, стиль изложения материала, обоснованность выводов и практических рекомендаций соответствуют требованиям, предъявляемым к научным исследованиям.

Заключение

Диссертационная работа Полякова Александра Николаевич на тему «Стратегия лечения при резектабельной холангиокарциноме» является самостоятельным, законченным, научно-квалификационным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение научной проблемы хирургического и комбинированного лечения больных с резектабельными формами холангиокарциномы и улучшения результатов лечения этой группы пациентов, которая имеет важное значение для развития онкологии. По актуальности, научной новизне, научной и практической ценности полученных результатов диссертация соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля

2016 г. № 335, от 20 марта 2021 года №426, от 11 сентября 2021 г. №1539, от 26 октября 2023 г. №1786, от 25 января 2024г. №62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Поляков Александр Николаевич, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Отзыв обсужден и одобрен на Ученом Совете государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы «10» апреля 2025 года, протокол № 2.

Заведующий отделением
гепатопанкреатобилиарной
хирургии
ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ,
доктор медицинских наук,
14.01.12 – Онкология.
14.01.17 – Хирургия.

15.04.2025  Тавобиллов Михаил Михайлович

Согласен на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных в диссертационный совет 21.1.032.01, созданный на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

 Тавобиллов Михаил Михайлович

Подпись д.м.н. Тавобилова М.М. «заверяю»
Ученый секретарь
ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ,
доктор медицинских наук 15.04.2025  Долидзе Давид Джонович

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы
Адрес: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5, тел.: +7 (499) 490-03-038.
Mail: botkinhospital@zdrav.mos.ru. Сайт: www.botkinmoscow.ru