

Отзыв официального оппонента

доктора медицинских наук Трифанова Владимира Сергеевича на диссертационную работу Полякова Александра Николаевича «Стратегия лечения при резектабельной холангиокарциноме», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Актуальность.

Прогноз при холангиокарциноме неблагоприятный, даже в случае успешно выполненной резекции у половины пациентов в течение двух лет после вмешательства развивается рецидив заболевания. Риск рецидива возрастает при нерадикальной операции, поражении лимфатических узлов и при наличии других неблагоприятных признаков. Следует отметить высокий риск осложнений и значительный уровень летальности после хирургического вмешательства по поводу холангиокарциномы, особенно в группе больных с внепеченочной локализацией. Осложненное течение холангиокарциномы, фоновое заболевание печени, необходимость в выполнении расширенных резекций печени и комбинированных вмешательств дополнительно увеличивают риск развития осложнений и летальности. Вполне понятны сомнения ряда коллег в целесообразности комбинированных операций в группе больных с наличием негативных факторов прогноза, когда высоки риски серьезных осложнений, а на длительную выживаемость следует надеяться у небольшой части пациентов. Отметим, что TNM последней, восьмой редакции, не может в достаточной степени предсказать прогноз среди оперированных пациентов с холангиокарциномой. Особенно это заметно при внепеченочных локализациях. Шкалы прогноза, предложенные рядом авторов, как правило, громоздки, их использование затруднено большим числом коэффициентов, а предсказательная способность невысока.

В случае развития механической желтухи обсуждается целесообразность и

предпочтительный метод билиарного дренирования перед операцией. Наиболее горячие дискуссии разворачиваются при выборе метода билиарной декомпрессии у больных с перихилярной опухолью, при высоком блоке желчного дерева. Общепринятый мировой стандарт в виде ретроградного дренирования признается далеко не всеми специалистами, которые занимаются лечением больных с холангиокарциномой, в том числе – и в России.

На этапе хирургического вмешательства тоже немало дискуссионных вопросов. Обсуждается роль лимфодиссекции, ее объем в зависимости от нозологии и локализации опухоли. Выбор объема вмешательства на первичном очаге также неочевиден. При внутрипеченочной холангиокарциноме противоречивы мнения о предпочтительном объеме резекции печени, целесообразности резекции при множественных очагах в печени, поражении лимфатических узлов вне зон регионарного метастазирования. Дополнительно обсуждается целесообразность расширения объема операции для достижения радикальной резекции у больных с неблагоприятными прогностическими факторами. При перихилярной опухоли есть полярные мнения об онкологической целесообразности выполнения изолированной резекции желчных протоков, обсуждается роль срочного морфологического исследования. Дискуссионен вопрос о превентивной резекции воротной вены без ее поражения. Вмешательство на первом сегменте при перихилярной опухоли поддерживается большинством хирургов, но далеко не во всех работах статистически доказана целесообразность такого подхода. При выполнении панкреатодуоденальной резекции, помимо минимально допустимого объема лимфодиссекции, предметом для обсуждения являются целесообразность сосудистых резекций. Актуальным является вопрос выбора варианта реконструкции.

Негативный прогноз при холангиокарциноме указывает на то, что хирургическое вмешательство является недостаточным, необходим комбинированный подход в лечение пациентов с этим заболеванием. Предоперационная терапия при резектабельной холангиокарциноме малоизучена, авторы единичных работ указывают на существенные затруднения в наборе пациентов в проспективные исследования. Низкая распространенность патологии

и небольшая доля больных с резектабельными формами – основные причины отсутствия подобных работ. Наличие осложнений в виде механической желтухи и холангита, необходимость в убедительном морфологическом подтверждении диагноза дополнительно снижают шанс на включение пациента в исследования по изучению предоперационной терапии при обсуждаемой патологии. Ну а невысокая, на уровне 20%, частота противоопухолевого ответа на общепринятые схемы определяет сомнения в целесообразности назначения такой химиотерапии.

Несколько лучше дело обстоит с адьювантной терапией при резектабельной холангиокарциноме. Тем не менее в настоящее время только капецитабин в монорежиме в адьювантном режиме показал свою эффективность. В Японии для этих целей применяется S-1 – также пероральный фторпиримидин. Применение схем на основе гемцитабина, которые используются при терапии у неоперабельных больных с холангиокарциномой, своей эффективности в адьювантном режиме по сравнению с плацебо не показало. Более того, как было отмечено в рандомизированном исследовании STAMP, при внепеченочной холангиокарциноме с регионарными метастазами при микроскопически нерадикальной резекции отмечена тенденция в ухудшении прогноза в группе пациентов с гемцитабином против группы, которым был назначен капецитабин.

Вышеперечисленные факты указывают на то, что решение задач, которые поставил соискатель для достижения цели своей диссертационной работы в виде улучшения результатов лечения пациентов с резектабельными формами холангиокарциномы, определяет актуальность работы Поляков А.Н. «Стратегия лечения при резектабельной холангиокарциноме».

Научная новизна.

Впервые в России на весомом клиническом материале проведен всесторонний анализ результатов хирургического и комбинированного лечения больных холангиокарциномой всех трех локализаций. В исследование включено почти 400 пациентов с этой редкой нозологией. Изучены непосредственные результаты примененных методов билиарной декомпрессии, предоперационной терапии, резекционного этапа и адьювантной терапии. Осуществлен анализ

отдаленных результатов. Оценено влияние клинических и лабораторно-инструментальных параметров у пациентов с указанной нозологией. Проанализированы морфологические характеристики опухоли и их влияние на результаты лечения при холангиокарциноме.

На достаточном клиническом материале продемонстрирована безопасность применения предоперационной терапии при внутripеченочной холангиокарциноме, убедительно показана целесообразность ее применения при наличии факторов негативного прогноза. Несомненно, со временем мы к этому придем – назначать предоперационную терапию больным негативного прогноза с резектабельной холангиокарциномой, и будем в своем решении опираться на ряд работ, в том числе – на диссертационную работу Полякова А.Н.

Также следует отметить, что в изучаемой работе не выявлено ухудшение результатов в случае применения антеградного чрескожного дренирования билиарного дерева при внепеченочной холангиокарциноме как проксимальной, так и дистальной локализации, осложненной механической желтухой. Отдаленные и непосредственные результаты резекции были сопоставимы. Более того, ретроградное эндоскопическое стентирование при перихилярной оказалось менее управляемым, чаще возникали серьезные осложнения, а половине пациентов в последующем все равно было выполнено антеградное чрескожное дренирование ввиду неадекватного дренирования и/или для коррекции осложнений.

При анализе непосредственных результатов отмечено, что регионарная лимфодиссекция не повлекла за собой увеличения частоты осложнений и летальности ни в одной из групп, убедительно продемонстрировано при сравнении отдаленных результатов преимущество адекватной лимфодиссекции у больных с перихилярной холангиокарциномой.

С одной стороны, в работе Полякова А.Н. выявлен ряд негативных факторов, отмечено ухудшение прогноза при их накоплении. С другой стороны, автором показано, что наличие большого числа факторов не исключает пациентов из кандидатов на резекцию, так как даже в этом случае есть шанс на длительную выживаемость. Выявленные факторы и их сумму автор предлагает использовать в

качестве наглядных шкал прогноза. Кроме того, при внутripеченочной холангиокарциноме и при внепеченочной холангиокарциноме дистальной локализации применение этой шкалы позволяет более корректно подбирать дополнительную терапию.

Выполненный анализ непосредственных и отдаленных результатов предоперационной подготовки, резекционного этапа и дополнительной терапии при резектабельной холангиокарциноме позволил Полякову А.Н. разработать алгоритм лечебных мероприятий у больных с изучаемой нозологией в зависимости от ряда выявленных параметров.

Достоверность полученных результатов, обоснованность выводов и практических рекомендаций.

Несмотря на то, что холангиокарцинома – редко встречаемое заболевание, которое чаще диагностируется уже при нерезектабельном распространении, Полякову А.Н. удалось включить в исследование почти 400 операбельных больных, что является достаточным по объему. При этом и набор клинического материала, и систематизация полученных данных, и их анализ полностью соответствуют требованиям, предъявляемым к диссертационным работам. Статистический анализ полученной информации был осуществлен с помощью современных программ.

Исследование проведено на высоком научном и профессиональном уровне, полученные результаты выверены и представлены также на высоком уровне. Все вышеперечисленное позволяет считать результаты, полученные Поляковым А.Н., достоверными. При этом получен ряд ответов на важные научно-практические вопросы в отношении хирургического лечения больных с холангиокарциномой, а также в отношении дополнительного лечения при резектабельной холангиокарциномы. Выводы подтверждены результатами работы, логичны и обоснованы. То же следует сказать о практических рекомендациях.

Научно-практическая значимость и внедрение результатов исследования.

После проведенного анализа соискателем предложен ряд значимых научно-практических рекомендаций по хирургическому и комбинированному лечению больных с холангиокарциномой.

Автор настоятельно рекомендует применять антеградное чрескожное предоперационное дренирование желчных протоков при резектабельной перихилярной опухоли, осложненной механической желтухой. При раке общего желчного протока у операбельных больных с признаками механической желтухи ввиду сопоставимых результатов автор предлагает применять оба метода.

Соискатель достаточно обоснованно рекомендует проведение предоперационной терапии при выявлении негативных факторов у больных с внутripеченочной холангиокарциномой. В качестве таковых автор предлагает использовать признаки, которые ухудшили общую или безрецидивную выживаемость при многофакторном анализе: наличие нескольких узлов в печени, поражение регионарных лимфатических узлов, признаки инвазии в окружающие ткани, большая вероятность их резекции, сомнения в возможности выполнить R0 операцию.

Выявленные при анализе отдаленных результатов негативные факторы позволили Полякову А.Н. представить простую в использовании прогностическую шкалу. Для внутripеченочной холангиокарциномы факторы озвучены выше, для рака общего желчного протока автор предлагает использовать периневральную, панкреатическую, ретроперитонеальную инвазию, повышенный уровень СА 19-9, поражение лимфатических узлов. При этом автор подчеркивает, что негативные факторы и их сочетание значимо ухудшают прогноз, но резекция в этих случаях также целесообразна ввиду наличия в этой группе больных приемлемой выживаемости.

Поляковым А.Н. отмечена безопасность регионарной лимфодиссекции при всех локализациях холангиокарциномы, при перихилярной опухоли автором показана онкологическая обоснованность лимфодиссекции с удалением не менее шести лимфатических узлов, на что указывает в практических рекомендациях.

Соискатель рекомендует в тех случаях, где это возможно без ущерба радикализму, выполнять экономные резекции печени при внутривенной холангиокарциноме, а также изолированные резекции желчных протоков при перихилиарной опухоли с ограниченным поражением билиарного дерева.

И напротив, отмечена онкологическая целесообразность комбинированных вмешательств с резекцией соседних структур и тканей, если это позволяет осуществить радикальную операцию у пациентов с локальным распространением.

Основные положения диссертационной работы Полякова А.Н. были многократно представлены на научных конференциях, конгрессах и форумах, в том числе на международном уровне. Результаты, полученные Поляковым А.Н., внедрены в учебную и практическую деятельность ряда отделений ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Структура и содержание диссертации.

Диссертация написана на 335 страницах машинописного текста в традиционном стиле, состоит из введения, обзора литературы, четырех глав собственного исследования, обсуждения, заключения и выводов, практических рекомендаций и списка литературы. В список литературы включено 374 публикации, из них 30 на русском и 344 – на иностранных языках. Работа иллюстрирована 128 рисунками и содержит 43 таблицы.

Во введении Поляковым А.Н. отражено общее состояние изучаемой темы, в нем соискатель определяет научную новизну, практическую значимость работы и положения, выносимые на защиту, приводит аргументы в пользу необходимости своего диссертационного исследования.

Первая глава - обзор литературы содержит данные из преимущественно современных публикаций. Автором в краткой форме отражена эпидемиология холангиокарциномы, в большей степени отмечены трудности диагностического этапа, оценки резектабельности и предоперационной подготовки. Подробно разобраны аспекты, которые обсуждаются на этапе хирургического вмешательства, а также вопросы, которые приходится решать во время операции.

Наиболее подробно освещена часть главы, посвященная предоперационной терапии и послеоперационному лечению у больных с холангиокарциномой. Отмечено, что общепринятый стандарт дополнительной терапии при резектабельной холангиокарциноме – капецитабин в монорежиме после резекции, не может считаться окончательным решением, и что необходим дальнейший поиск в этом направлении.

Ознакомление с литературным обзором позволило получить исчерпывающее представление о состоянии рассматриваемой темы, указывает на спорные вопросы и нерешенные аспекты, с которыми приходится сталкиваться врачам при лечении пациентов с холангиокарциномой. Обзор изложен последовательно, доступным для восприятия языком, читается легко.

Во второй главе подробно отражены и описаны методы, с помощью которых клинический материал собирался и обрабатывался. Указаны критерии, по которым пациенты отбирались на хирургический этап, воспроизведены основные технические приемы резекции в зависимости от локализации и распространенности опухоли, а также ряда других условий. Описаны параметры, при которых проводилась дополнительная терапия. Результаты исследования получены и корректно обработаны с помощью современных статистических программ и методов, что указывает на достоверность полученных данных.

Третья глава «Результаты хирургического и комбинированного лечения при внутриспечёночной холангиокарциноме» отражает результаты лечения 195 пациентов с резектабельной внутриспечёночной холангиокарциномой. Дополнительно глава содержит результаты десяти повторных вмешательств при рецидиве внутриспечёночной холангиокарциномы после ранее выполненной операции.

Автором подробно указаны технические аспекты и приемы резекционного этапа при внутриспечёночной холангиокарциноме, отражены непосредственные результаты резекции. Преобладали обширные резекции печени. При анализе непосредственных результатов отмечено определенное преимущество экономных резекций над обширными, но только при однофакторном анализе. Необходимо

отметить, что в половине случаев экономные резекции представлены сегмент-ориентированными резекциями пятого-четвертого сегментов печени. Объем лимфодиссекции, вмешательство на окружающих структурах значимо не отразились на риске развития осложнений III степени и более. При многофакторном анализе только наличие сахарного диабета значимо увеличило риск серьезных осложнений. Также автор подчеркнул, что ни при однофакторном, ни при многофакторных анализах не было ухудшения непосредственных результатов резекционного этапа в группе больных с предоперационной терапией.

При анализе непосредственных результатов послеоперационной химиотерапии отмечена тенденция к увеличению уровня токсичности третьей степени и более в случае применения гемцитабина, впрочем, отмечена удовлетворительная переносимость обоих режимом.

При анализе отдаленных результатов выявлен ряд негативных факторов прогноза, озвученных выше. Соискателем также отмечено, что дальнейшее накопление негативных признаков дополнительно ухудшило прогноз. Поляков А.Н. на основании проведенного анализа отдаленных результатов в зависимости от числа выявленных факторов негативного прогноза и примененных методов дополнительного лечения сделал несколько заключений. Во-первых, было отмечено улучшение отдаленных результатов в группе адъювантной терапии, при этом в общей группе схема химиотерапии роли не играла. Во-вторых, в группе больных с двумя негативными признаками и более отмечена тенденция в улучшении общей выживаемости при назначении гемцитабин-содержащих схем химиотерапии. В-третьих, показано преимущество предоперационной терапии в группе пациентов с наличием факторов негативного прогноза.

В четвертой главе «Результаты хирургического и комбинированного лечения больных с перихилярной опухолью» отражены непосредственные и отдаленные результаты лечения 98 пациентов, которым выполнена резекция по поводу проксимальной внепеченочной холангиокарциномы.

В главе отмечен высокий уровень послеоперационной летальности – 12%, что, впрочем, сопоставимо с результатами большинства центров, которые занимаются хирургическим лечением при перихилярной опухоли. Лишь коллеги

из Японии указывают на значительно меньшие показатели послеоперационной летальности.

Соискатель отметил, что почти у 40% больных после резекции развились осложнения третьей степени и выше, в случае выполнения сосудистой резекции отмечен рост серьезных осложнений, но только при однофакторном анализе.

Не отмечено увеличения уровня осложнений при лимфодиссекции с удалением 6 или 8 лимфатических узлов, в том числе не было увеличения частоты развития панкреатита в этих группах. Резекция или удаление первого сегмента печени также не повлекли за собой увеличения риска осложнений третьей степени и выше.

Отмечено, что изолированная резекция желчных протоков не сопровождалась увеличением уровня нерадикальных операций.

При многофакторном анализе отдаленных результатов высокий нейтрофильно-лимфоцитарный индекс и гемотрансфузия в периоперационном периоде значимо ухудшили прогноз, ухудшив и общую и безрецидивную выживаемость. Удаление менее шести лимфатических узлов при выполнении лимфодиссекции, отсутствие резекции первого сегмента ухудшили безрецидивную выживаемость. При этом R1 резекция несколько ухудшила отдаленные результаты, отмечена тенденция, но при многофакторном анализе значение признака подтверждено не было.

Дополнительная послеоперационная терапия улучшила прогноз пациентов, что подтверждено многофакторным анализом, но схема адьювантной терапии – капецитабин или гемцитабин – на прогнозе не отразилась.

Глава 5 «Результаты хирургического и комбинированного лечения при раке общего желчного протока» содержит сведения и результаты лечения 89 больных, которым выполнена панкреатодуоденальная резекция по поводу внепеченочной холангиокарциномой дистальной локализации. В главе подробно отражены детали предоперационной подготовки в случае развития механической желтухи, технические аспекты резекционного и реконструктивного этапа операции, течение послеоперационного периода, осложнения дополнительной

терапии, а также отдаленные результаты лечения больных с указанной нозологией.

Соискатель не выявил значимой разницы в уровне развития осложнений в зависимости от выбора метода билиарного дренирования при резектабельном раке общего желчного протока, осложненного механической желтухой.

На резекционном этапе резекция воротной вены, объем лимфодиссекции не повлияли на риск развития серьезных осложнений. На этапе реконструкции часть пациентов была оперирована с формированием панкреато-гастроанастомоза. В этой группе была достоверна выше частота релапаротомий, что, впрочем, не отразилось на летальности. С увеличением возраста отмечен рост риска серьезных осложнений. Остальные параметры при регрессионном анализе на риск осложнений третьей степени и выше не повлияли.

При анализе отдаленных результатов соискателем было отмечено, что микроскопически нерадикальная резекция, наличие панкреатической, перинеуральной и ретроперитонеальной инвазии ухудшили прогноз при многофакторном анализе, а наличие лимфогенных метастазов и повышенный уровень маркера СА 19-9 – при однофакторном анализе. Накопление негативных признаков дополнительно ухудшило прогноз.

Рак общего желчного протока – единственная локализация при холангиокарциноме, при которой не было получено улучшения отдаленных результатов в общей группе без учета наличия и числа негативных факторов. Только в группе пациентов с двумя и более негативными прогностическими факторами отмечено улучшение отдаленных результатов в случае применения адьювантной терапии. Не выявлено разницы в отдаленных результатах в зависимости от применяемой схемы ни в общей группе больных, ни в группе с наличием негативных факторов.

В «Обсуждении» соискатель сравнил данные литературы с полученными собственными результатами, проанализировал спорные и противоречивые аспекты. Высказал свое мнение в наиболее дискуссионных случаях, ссылаясь на результаты собственной работы. Дал исчерпывающие объяснения по тем

вопросам, в которых было выявлено разногласие с общепринятым или наиболее распространенным мнением.

В «Заключении» автором в доступной и сжатой форме представил наиболее значимые результаты каждой главы своей диссертационной работы, подвел итоги исследованию. Следует отметить, что заключения соответствует данным, отраженных в предыдущих главах, а также основным результатам диссертации.

Выводы, а также практические рекомендации обоснованы, четко сформулированы, закономерно вытекают из результатов, полученных в диссертации. При этом выводы полностью отвечают на задачи, поставленные диссертантом в начале своей работы.

Основные результаты диссертационной работы опубликованы в научной печати, доложены на научных конференциях и конгрессах

Существенных замечаний по диссертационной работе Полякова А.Н. не выявлено.

Заключение.

Диссертационное исследование Полякова Александра Николаевича «Стратегия лечения при резектабельной холангиокарциноме» является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком научном и методическом уровне с использованием современных методов исследования, в которой на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение научной проблемы оптимизации хирургического и комбинированного лечения больных с холангиокарциномой, имеющей важное значение для клинической онкологии.

По своей актуальности, уровню и объему проведенных исследований, научной новизне полученных результатов и их практической значимости, способу решения поставленных задач диссертационная работа Полякова А.Н. полностью 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 2024 г. №62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ему ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Официальный оппонент

Заведующий центром абдоминальной хирургии,
врач-хирург, ведущий научный сотрудник абдоминального
хирургического отделения МНИОИ им. П.А. Герцена
Минздрава России - филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Минздрава России, д.м.н. доцент  Трифанов Владимир Сергеевич

Подпись д.м.н. Трифанова Владимира Сергеевича заверяю

Ученый секретарь МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России

- филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России,

кандидат биологических наук

 Жарова Елена Петровна

16 мая 2025года.

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3. Тел. +7(495)945-19-35. Mail: mnioi@mail.ru