

Отзыв официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора, Ахаладзе Гурама Германовича 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.

Холангиокарцинома – малоизученное заболевание с крайне негативным прогнозом. Менее половины больных с таким диагнозом могут быть кандидатами на резекцию, а по некоторым данным – лишь около 10% пациентов с холангиокарциномой могут быть оперированы. И далеко не у всех оперированных больных после резекции можно рассчитывать на длительную выживаемость. Наличие неблагоприятных факторов и их сочетание практически исключают такую возможность. Эти данные указывают на то, что необходим поиск путей решения таких вопросов, как отбор пациентов с резектабельной холангиокарциномой на операцию, выбор объема хирургического вмешательства, а также целесообразность предоперационной и послеоперационной терапии.

При внепеченочной холангиокарциноме часто первым признаком заболевания является механическая желтуха. Предоперационная подготовка при этом осложнении и способы предоперационного дренирования также являются предметом споров. Дискуссии возникают при планировании обширных резекций печени – обсуждается минимальный объем паренхимы печени, который необходимо оставить, а также выбор метода, который следует предпринять для гипертрофии остающейся паренхимы печени.

Во время резекционного этапа также можно встретить ряд противоречий. Предметом споров часто является целесообразность вмешательства, особенно при наличии негативных факторов прогноза или при местном распространении, когда для достижения радикализма требуется комбинированное вмешательство.

Скромные отдаленные результаты панкреатодуоденальных резекций в

сочетании с резекцией воротной вены и высокий риск развития осложнений в послеоперационном периоде при раке общего желчного протока позволили японским коллегам отнести дистальную внепеченочную холангиокарциному с инвазией воротной вены к группе погранично-резектабельных опухолей. При распространенной холангиокарциноме других локализаций также можно отметить определенный скепсис в целесообразности вмешательства при вовлечении окружающих структур, при наличии лимфогенных метастазов, особенно вне зон регионарного метастазирования.

При ограниченном распространении холангиокарциномы также есть повод для споров. Дискутируется вопрос о возможности выполнения экономных и даже атипичных резекций печени при внутripеченочной холангиокарциноме. Существуют работы, которые показали возможность выполнения абляции небольших узлов при этой болезни. И напротив, ряд коллег, в первую очередь из Азии, обосновывает целесообразность выполнения анатомических вмешательств при внутripеченочной холангиокарциноме I-II стадии.

При проксимальной внепеченочной холангиокарциноме стандартным вмешательством является гемигепатэктомия с резекцией протоков. Есть сторонники операции, предложенной P. Neuhaus, при которой воротная вена вне зависимости от признаков ее поражения резецируется единым блоком с правой долей печени и желчными протоками. И напротив, существует мнение, что менее обширные вмешательства также имеют право на существование, и что вполне допустимо выполнение изолированной резекции внепеченочных желчных протоков.

Оптимальный объем вмешательства на лимфатическом аппарате – также предмет дискуссий. Целесообразность лимфодиссекции и ее минимальный объем наиболее широко обсуждается при внутripеченочной холангиокарциноме. С одной стороны, поражение регионарных лимфатических узлов является негативным фактором. С другой стороны, существуют работы, показывающие обоснованность резекции даже при поражении лимфатических узлов вне зон регионарного метастазирования. Также идут исследования, направленные на изучение безопасности и целесообразности рутинной забрюшинной лимфодиссекции при билиарном раке.

Единственный существующий вариант комбинированной терапии при резектабельной холангиокарциноме раке – пероральные фторпиримидины в адьювантном режиме – является, по сути, компромиссом. Есть данные об эффективности адьювантной лучевой терапии при внепеченочной локализации холангиокарциномы, как было показано в исследовании SWOG S0809, а также в более современных работах подобного плана. С другой стороны, есть работы с противоположными результатами, где было показано, что лучевая терапия при холангиокарциноме после нерадикальной резекции не работает.

Неoadьювантная терапия при резектабельной холангиокарциноме малоизучена. Проспективных работ практически нет, а результаты ретроспективных исследований противоречивы, что не позволяет назначать предоперационную терапию операбельным пациентам с холангиокарциномой вне рамок клинических испытаний.

Опираясь на вышесказанное, следует отметить, что решение ряда задач, направленных на улучшение результатов лечения пациентов с резектабельными формами холангиокарциномы, определяет актуальность работы Поляков А.Н. «Стратегия лечения при резектабельной холангиокарциноме».

Научная новизна.

Впервые на представительном клиническом материале в российской популяции осуществлен подробный анализ непосредственных и отдаленных результатов хирургического и комбинированного лечения больных холангиокарциномой всех трех локализаций.

Проанализирован ряд клинических, инструментальных, лабораторных и морфологических характеристик у пациентов с резектабельной холангиокарциномой и их влияние на результаты лечения.

При этом отмечено, что антеградное дренирование желчных протоков имеет ряд неоспоримых преимуществ по сравнению с ретроградной билиарной декомпрессией у пациентов с проксимальным блоком желчного дерева. Автором показано, что антеградное дренирование не ухудшило непосредственные результаты резекции, не привело к увеличению частоты развития имплантационных метастазов и не ухудшило прогноз больных по сравнению с ретроградным дренированием.

Отмечена сопоставимая эффективность, а также безопасность антеградного и ретроградного методов декомпрессии при дистальной внепеченочной холангиокарциноме. На прогноз выбор метода дренирования при раке общего желчного протока также влияния не оказал.

В работе отмечено, что обоснованное применение экономных резекций печени при внутripеченочной холангиокарциноме не увеличило частоту нерадикальных операций при сравнении с обширными резекциями печени. В группе экономных операций не было ухудшения отдаленных результатов.

Показано, что изолированная резекция внепечёночных желчных протоков при локализованной проксимальной внепеченочной холангиокарциноме не сопровождалось увеличением доли нерадикальных вмешательств. Отдаленные результаты в этой группе больных также оказались сопоставимы с результатами в группе пациентов, которым выполнена резекция желчных протоков в сочетании с гемигепатэктомией.

Сравнительный анализ показал, что более обширная лимфодиссекция ни в одной из изучаемых групп не увеличила риск развития осложнений \geq III степени и уровень летальности. Многофакторным анализом доказано, что у больных с перихилярной опухолью лимфодиссекция с удалением шести лимфатических узлов и более достоверно улучшило безрецидивную выживаемость в общей группе пациентов. Также проведенный анализ показал, что удаление первого сегмента печени позволило улучшить прогноз пациентов с этой опухолью без ухудшения непосредственных результатов резекции.

В работе Полякова А.Н. показано, что при внутripеченочной холангиокарциноме наличие более одного узла в печени не должно расцениваться как противопоказание к резекции – четверть пациентов из этой группы переживают пятилетний рубеж, что недостижимо при применении только консервативной терапии. Также в работе показана онкологическая целесообразность комбинированных вмешательств при внутripеченочной холангиокарциноме с распространением на внепеченочные желчные протоки. При внепеченочной холангиокарциноме не выявлено ухудшения прогноза среди пациентов, которым выполнены сосудистые резекции.

При дополнительном анализе отдаленных результатов выявлен ряд прогностических факторов. Некоторые из этих факторов изучены недостаточно в мировой литературе. В качестве примера стоит отметить, что в работе выявлено отрицательное влияние на прогноз более высокого значения нейтрофильно-лимфоцитарного индекса перед резекцией при перихилярной опухоли. Этот факт может быть использован для выбора дополнительной терапии.

В работе наглядно показано, что при внутривенной холангиокарциноме и раке общего желчного протока дополнительное накопление факторов негативного прогноза значительно ухудшило прогноз. Этот факт был использован для создания интуитивно понятной и простой прогностической шкалы. Кроме того, в работе обосновано применение выявленных факторов и их числа для выбора тактики и подбора дополнительной терапии. Достоверно показано, что вне зависимости от наличия и числа негативных факторов адьювантная терапия улучшила прогноз при проксимальной внепеченочной холангиокарциноме, а также при внутривенной холангиокарциноме. При дистальной локализации внепеченочной холангиокарциномы послеоперационная терапия улучшила прогноз только в группе больных с двумя и более факторами негативного прогноза.

Отдельно автором отмечено, что проведение предоперационной терапии в общей группе больных внутривенной холангиокарциномой на отдаленных результатах не отразилась. Однако анализ подгрупп, показал, что предоперационная терапия позволила улучшить прогноз у пациентов неблагоприятного прогноза.

На основании полученных в результате исследования данных автором разработан алгоритм лечения пациентов с резектабельной холангиокарциномой в зависимости от локализации опухоли, наличия осложнений и выявленных факторов прогноза.

Достоверность полученных результатов, обоснованность выводов и практических рекомендаций.

Диссертационная работа Полякова А.Н. основана на достаточном по объему клиническом материале, включающем в себя результаты лечения почти 400 больных холангиокарциномой. Сбор материала, систематизация и анализ полученной

информации соответствуют требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям. Статистическая обработка данных была осуществлена с использованием современных программ.

Результаты представленной работы дает ответы на ряд важных научно-практических вопросов касающихся хирургического и комбинированного лечения больных с резектабельной холангиокарциномой. Выводы, а также практические рекомендации логичны, их обоснованность подтверждена полученными результатами.

Научно-практическая значимость и внедрение результатов исследования.

Результаты, полученные в ходе исследования, позволили Полякову А.Н. сформулировать ряд практических рекомендаций по лечению больных с резектабельными формами холангиокарциномы. Автором после проведенной оценки результатов хирургического и комбинированного лечения больных с холангиокарциномой было отмечено, что наличие и сочетание негативных факторов ухудшают прогноз, но не исключают пациентов из кандидатов на хирургическое лечение – в этих группах тоже предполагается длительная выживаемость. При необходимости оправданы комбинированные резекции, в том числе с резекцией воротной, верхней брыжеечной или нижней полой вены. Также обоснована адекватная, с удалением не менее шести лимфатических узлов, регионарная лимфодиссекция при этой локализации холангиокарциномы. При других локализациях отмечена безопасность лимфодиссекции.

Среди больных с внутripеченочной холангиокарциномой автор обоснованно рекомендует проведение предоперационной терапии при выявлении негативных факторов.

На основании полученных результатов автор указывает на возможность и целесообразность экономных, в первую очередь – сегмент-ориентированных, резекций печени при внутripечёночной холангиокарциноме без ущерба радикализму и без ухудшения прогноза. Также отмечена возможность изолированной резекции желчных протоков при перихилярной опухоли первого-второго типов по классификации Бисмута.

При изолированном рецидиве в печени после ранее выполненной резекции по поводу внутривенечной холангиокарциноме автором рекомендовано рассмотреть перспективу повторного хирургического вмешательства.

Основные положения диссертации были представлены на научных заседаниях, конгрессах и форумах, в том числе международных. Полученные результаты внедрены в учебную и практическую деятельность ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Структура и содержание диссертации.

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

Во введении соискатель излагает общее состояние изучаемой темы, определяет научную новизну, практическую значимость работы и положения, выносимые на защиту, обосновывая необходимость своего диссертационного исследования.

Первая глава - обзор литературы представлен в основном современными публикациями, позволяет получить исчерпывающее представление о текущем на данный момент состоянии рассматриваемых аспектов хирургического и комбинированного лечения при холангиокарциноме. Автором освещены классификации холангиокарциномы, морфологические особенности, трудности диагностики и оценки распространенности. Подробно отражены основные тенденции и спорные вопросы как резекционного этапа, а также методов предоперационной подготовки пациентов, особенно при наличии осложнений. Исчерпывающе освещена роль дополнительного лечения при резектабельной холангиокарциноме.

Глава изложена хорошим языком. Ознакомление с главой раскрывает современное состояние проблемы лечения больных с резектабельными формами холангиокарциномы. Выделены спорные вопросы, дана актуальность и

обоснованность необходимости современной разработки алгоритма локальных рецидивов РПЖ.

Во второй главе изложены методы сбора информации о пациентах и ее статистической обработки. Описаны технические аспекты операции, критерии для отбора пациентов на резекцию, на дополнительное лечение. Адекватная обработка результатов исследования с использованием современных статистических программ и методов позволяет высказаться о достоверности полученных данных.

Третья глава «Результаты хирургического и комбинированного лечения при внутривенечной холангиокарциномой» посвящена лечению 195 больных с резектабельной внутривенечной холангиокарциномой. Обращает на себя внимание тот факт, что медиана размера узла в печени достигла восьми сантиметров, а также то, что более одного узла в печени было выявлено почти у 40% больных. В главе подробно отражены непосредственные результаты резекции, при однофакторном анализе ожидаемо показано определенное преимущество экономных вмешательств над обширными. Впрочем, многофакторный анализ этого не подтвердил. Автором также отмечено, что лимфодиссекция с удалением шести лимфатических узлов и более не ухудшила непосредственные результаты резекции. Вмешательство на сосудах и желчных протоках также достоверно не повлияло на риск развития серьезных осложнений.

Также в главе представлены непосредственные результаты предоперационной и послеоперационной терапии.

При анализе отдаленных результатов выявлен ряд негативных факторов прогноза. Поражение лимфатических узлов, нерадикальная резекция, наличие более чем одного узла в печени, инфильтрация окружающих структур или необходимость их резекции повлияли на общую и/или безрецидивную выживаемость при многофакторном анализе. Дальнейшее накопление факторов дополнительно ухудшило прогноз. Что вполне закономерно, при более высокой стадии также отмечено ухудшение прогноза. Любопытно, что высокий нейтрофильно-лимфоцитарный индекс и высокий, сто и более, уровень маркера СА 19-9 также негативно сказались на отдалённых результатах, но только при однофакторном анализе.

В ходе исследования автором показано преимущество комбинированного подхода в виде добавления адьювантной терапии после резекции печени, что подтверждено многофакторным анализом. При этом в общей группе больных схема терапии на прогнозе не отразилась. В группе же пациентов с двумя и более негативными факторами определенное преимущество получили те больные, которым проведена терапия с использованием гемцитабина против группы с капецитабином. Такой результат входит в противоречие с общепринятыми стандартами. Но стоит отметить, что в этой прогностически неблагоприятной группе медиана общей выживаемости достигла пяти лет в случае применения гемцитабина, что почти в пять раз ниже при общепринятом подходе. Дополнительно показана безопасность применения предоперационной терапии при внепеченочной холангиокарциноме, доказана ее онкологическая целесообразность в группе больных неблагоприятного прогноза.

Также отмечена целесообразность повторных резекций печени при внутripеченочном рецидиве.

В четвертой главе «Результаты хирургического и комбинированного лечения больных с перихилярной опухолью» автором проанализированы результаты лечения 98 пациентов, которым выполнено хирургическое вмешательство по поводу внепеченочной холангиокарциномы проксимальной локализации. Отмечено, что послеоперационный период протекал с осложнениями почти у всех пациентов, осложнения третьей степени и выше отмечены у 40% больных. Высок уровень летальных исходов – около 12%. Автором отмечено, что наметилась тенденция в снижении уровня послеоперационной летальности за последнее десятилетие до 8%. Основные причины летальных исходов – печеночная недостаточность и гнойно-септические осложнения. При однофакторном анализе в случае выполнения сосудистой резекции отмечен рост осложнений третьей степени и выше, при многофакторном анализе объем вмешательства утратил свое значение на непосредственные результаты резекции.

Вмешательство на первом сегменте, более обширная лимфодиссекция с удалением 6 или 8 лимфатических узлов, ререзекция желчных протоков не ухудшили непосредственные результаты лечения.

Проанализированы отдаленные результаты. Необходимость в гемотрансфузии и высокий нейтрофильно-лимфоцитарный индекс значительно ухудшили и общую и безрецидивную выживаемость. Адекватная лимфодиссекция, вмешательство на первом сегменте улучшили безрецидивную выживаемость. Адьювантная терапия также значительно улучшила прогноз пациентов, что подтверждено многофакторным анализом. Схема адьювантной терапии на прогнозе не отразилась.

Также автор отмечает, что антеградное дренирование желчных путей в качестве предоперационной подготовки при проксимальном блоке желчного дерева не ухудшило непосредственные и отдаленные результаты резекции.

Глава 5 «Результаты хирургического и комбинированного лечения при раке общего желчного протока», отражает результаты лечения 89 пациентов с внепеченочной холангиокарциномой дистальной локализации, которым выполнена панкреатодуоденальная резекция. В работе отмечено, что разные методы предоперационного билиарного дренирования при механической желтухе, вызванные дистальным блоком желчного дерева, сопровождались сопоставимым уровнем осложнений, в том числе серьезных. При регрессионном анализе с увеличением возраста отмечен рост риска серьезных осложнений. Остальные параметры, в том числе сосудистая резекция, объем лимфодиссекции, способ формирования панкреатодигестивного анастомоза значимо на риск развития осложнений третьей степени и выше не повлияли.

При анализе отдаленных результатов выявлен ряд негативных факторов прогноза, их накопление дополнительно ухудшило прогноз. Радикальная резекция, отсутствие панкреатической, периневральной и ретроперитонеальной инвазии улучшили прогноз при многофакторном анализе, а отсутствие лимфогенных метастазов и нормальный уровень маркера СА 19-9 – при однофакторном анализе. При этом было показано, что проведение адьювантной терапии на отдаленные результаты своего влияния в общей группе не оказала. Только в группе больных с двумя и более негативными факторами имеют определенное преимущество при добавлении послеоперационной терапии. Схема примененной адьювантной терапии – капецитабин в монорежиме или гемцитабин-содержащие схемы – на отдаленных результатах не отразились.

В «Обсуждении» автор сопоставил полученные результаты с данными литературы, отметил разногласия, осуществил анализ спорных и противоречивых мнений. Также в обсуждении предложены дальнейшие пути решения ряда дискуссионных вопросов.

В «Заключении» автор представил основные результаты каждой главы своей работы, подвел итоги своему научному исследованию. Содержание заключения соответствует результатам и данным, отраженным в предыдущих главах, построено логично, легко читается.

Выводы, а также практические рекомендации сформулированы четко, обоснованы, последовательно и естественно вытекают из результатов предыдущих разделов диссертационной работы. В выводах полностью отражена суть задач, поставленных диссертантом.

Основные данные проведенного исследования опубликованы в научной печати, доложены на научных конференциях

Существенных замечаний по диссертационной работе не выявлено.

Заключение.

Диссертационное исследование Александра Николаевича Полякова «Стратегия лечения при резектабельной холангиокарциноме» является законченным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение научной проблемы улучшения 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 А.Н. Полякова 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

Доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории хирургических технологий в онкологии научно-исследовательского отдела хирургии, урологии, гинекологии и инвазивных технологий в онкологии федерального государственного бюджетного учреждения "Российский научный центр рентгенорадиологии" Минздрава РФ



Г.Г. Ахаладзе

13.05.2025г.

Подпись д.м.н., профессора Гурама Германовича Ахаладзе заверяю

Ученый секретарь диссертационного совета

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии»

Минздрава России, д.м.н., профессор



Маллагова Земфира Сергеевна

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Российский научный центр рентгенорадиологии" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86, Тел +7(495)5026381, Mail: mailbox@ncrr.ru