

ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, директора
Федерального государственного бюджетного учреждения «Институт
неотложной и восстановительной хирургии им. Гусака»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

Ищенко Романа Викторовича

**на диссертацию 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 темы исследования

Диссертация Полякова А.Н. посвящена актуальной проблеме онкологии – лечению больных холангиокарциномой (ХК).

По данным литературы заболеваемость холангиокарциномой составляет менее 0,6 случаев на 100 000 жителей в год, пятилетняя общая выживаемость составляет около 5–15%. Рак проксимального отдела внепечёночных желчных протоков отмечается в 50-60%, несколько реже – рак дистального отдела внепечёночных желчных протоков (20-30%), внутripечёночная форма диагностируется у 10-20% больных с холангиокарциномой. Рост заболеваемости холангиокарциномой происходит именно за счет внутripечёночной формы, что связано с ростом фоновых заболеваний печени (гепатиты, жировая дистрофия печени).

Актуальность проблемы лечения больных резектабельной холангиокарциномой обусловлена значительным ростом заболеваемости и относительно неудовлетворительными показателями как непосредственной, так и 5-летней выживаемости. Сохраняется неудовлетворенность единственным

общепринятым вариантом комбинированного лечения без учета локализации ХК и распространенности.

Анализ мировой литературы демонстрирует возрастающий интерес к проблеме хирургического лечения больных резектабельной холангиокарциномой. Неудовлетворительные отдаленные результаты указывают на необходимость поиска вариантов дополнительного лечения при резектабельной ХК, особенно в группах негативного прогноза.

Основным методом радикального лечения пациентов локализованным раком желчных протоков является хирургический, но существует много спорных, а порой – нерешенных вопросов. Обсуждаются необходимость дооперационной морфологической верификации, минимальный перечень обследования, необходимость и критерии целесообразности применения методов гипертрофии остающейся паренхимы печени, методы и целесообразность билиарной декомпрессии при развитии механической желтухи.

В связи с этим, диссертационная работа Полякова Александра Николаевича «Стратегия лечения при резектабельной холангиокарциноме», несомненно, актуальна, так как в ней представлены и обоснованы собственные подходы в определении тактико-хирургического алгоритма, направленного на улучшение результатов лечения больных резектабельной ХК за счет оптимизации предоперационной подготовки, выбора адекватного объема операции, дополнительной противоопухолевой терапии.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

В основе диссертационной работы Полякова А.Н. изучены непосредственные и отдаленные результаты хирургического и комбинированного лечения при ВПХК (внутрипеченочная холангиокарцинома) (n = 205), ПО (перихилярная опухоль) (n = 98) и раке ОЖП (общий желчный проток) (n = 89) на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и ФГБУ «РНЦХТ им. Ак. А.М. Гранова» Минздрава России в период с 1999 по 2023 гг., что является достаточным

для исследования подобного плана.

Достоверность полученных результатов и научная новизна

При анализе показателей автор использовал соответствующие критерии статистического анализа, которые адекватно отражают математические особенности взаимосвязи клинических показателей. Иллюстративные и цифровые материалы представлены достаточно насыщенно в таблицах и рисунках. Выводы и рекомендации логично вытекают из содержания диссертации и соответствуют задачам исследования. Все это свидетельствует об обоснованности и достоверности основных научных положений диссертации.

Автором проанализированы результаты хирургического и комбинированного лечения больных ХК всех локализаций, осуществлен всесторонний и комплексный анализ ряда клинических, инструментальных, лабораторных и морфологических характеристик, оценено их влияние на непосредственные и отдаленные результаты. Обоснована большая эффективность и безопасность антеградного дренирования желчных протоков по сравнению с ретроградным перед операцией при ПО и сопоставимая эффективность и безопасность антеградного и ретроградного доступов при раке ОЖП. Показано, что обоснованное применение экономных резекций печени при ВПХК и изолированных резекций внепечёночных желчных протоков (ВЖП) при ПО не увеличило риск нерадикальных операций, не ухудшило отдаленные результаты, но выгодно отличается от более обширных вмешательств непосредственными результатами. Путем сравнительного анализа было показано, что более обширная лимфодиссекция ни в одной из групп не увеличила риск развития осложнений \geq III степени и летальности. При этом удаление \geq 6 лимфатических узлов (ЛУ) статистически значимо улучшило безрецидивную выживаемость у больных с ПО.

Особенно стоит подчеркнуть то, что множественное поражение печени или наличие нерегионарных лимфогенных метастазов не должно расцениваться как абсолютное противопоказание к операции: в этих группах есть длительная

общая выживаемость, а прогноз пациентов с 2-3 узлами сопоставим с прогнозом при одном узле ВПХК.

Автором получены данные о целесообразности комбинированных операций при местно-распространенной ХК с вмешательством на воротной вене (ВВ) или нижней полой вене (НПВ). Также не выявлено ухудшения прогноза у больных с ВПХК при резекции ВЖП (внепеченочных желчных протоков).

Проведение глубокого статистического мультивариантного анализа позволило выявить и анализировать факторы, оказывающие статистически значимое влияние на развитие послеоперационных осложнений, и обоснованно определить хирургические методы их предотвращения.

Достоверность полученных результатов, изложенных в диссертационной работе, обусловлена достаточно большим объемом клинического материала, использованием современных средств и методов исследований, адекватных целям и задачам работы, выбором современных методов статистического анализа полученных данных. Статистический анализ проведен с использованием программ SPSS версии 21 и GraphpadPrism 6.

Научные положения, выводы и рекомендации обоснованы, базируются на комплексном адекватном методологическом подходе, современных методах исследования, достаточном количестве измерений и обследований.

Значимость для науки и практики

На репрезентативном клиническом материале разработаны и внедрены в практику принципы выбора объёма хирургического вмешательства в зависимости от локализации ХК и ее распространенности. Доказана эффективность проведения комбинированных операций с вмешательством на сосудах при внепечёночной ХК. Показана целесообразность комбинированных вмешательств с резекцией ВЖП или сосудов при ВПХК. Разработана и внедрена в практику система оценки прогностических факторов, позволивших персонализировать подходы к лечению больных ХК и разработать принцип выбора дополнительного лечения в зависимости от локализации ХК, наличия и числа факторов. Доказана

эффективность неoadьювантного лечения в группе больных с ВПХК при наличии факторов негативного прогноза. Показана целесообразность адьювантной химиотерапии на основе гемцитабина в группе больных с ВПХК при наличии ≥ 2 факторов. И напротив, было показано, что при раке ОЖП в общей группе пациентов с включением больных благоприятного прогноза, то есть при наличии не более одного фактора, адьювантная терапия выживаемость не улучшила. Полученные данные позволили сформулировать показания к выбору тактики лечения и объёму вмешательства в зависимости от локализации ХК, а также наличия и числа неблагоприятных факторов, что было внедрено в клиническую практику и использовано в деятельности онкологического отделения №2 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Показана предпочтительность чрескожного доступа билиарной декомпрессии при перихилярной опухоли ввиду его лучшей переносимости без ухудшения отдаленных результатов по сравнению с эндоскопическим доступом. Полученные результаты внедрены в рутинную практику отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России для оптимизации, персонализации и определения тактики лечения у пациентов у больных с резектабельной ХК с признаками механической желтухи, что подтверждено актом внедрения от 20 мая 2024 года.

Результаты диссертационной работы по персонализации лечебно-диагностических подходов у пациентов с ХК включены в семинарские занятия и лекционные темы кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета.

Диссертационная работа Полякова А.Н. представляет большой практический интерес, поскольку выявленные в ходе исследования прогностические факторы непосредственных и отдаленных результатов позволяют оптимизировать отбор пациентов для различных вариантов операций, решать тактические вопросы и прогнозировать риски развития осложнений.

Проведенное научное исследование и представленные рекомендации имеют существенное для медицинской науки и практического здравоохранения значение и должны быть внедрены в работу клиник, занимающихся абдоминальной хирургией и хирургией злокачественных опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа Полякова А.Н. изложена на 335 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, четырех глав собственного исследования, обсуждения, заключения и выводов, а также практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 128 рисунками и 43 таблицами. Список литературы содержит 374 источника, из них 30 – на русском языке и 344 – на иностранных языках.

Во вступлении автор, руководствуясь требованиями ВАК, аргументирует актуальность работы, формирует цель и задачи исследования, научную новизну, практическую значимость работы и другие необходимые пункты исследования. Диссертант поставил перед собой цель улучшить результаты лечения больных резектабельной холангиокарциномой за счет оптимизации предоперационной подготовки, выбора адекватного объёма операции, дополнительной противоопухолевой терапии и сформулировал перед собой 7 задач исследования, которые достаточны для реализации названной цели. Можно сразу отметить, что с достижением цели исследования и поставленными задачами диссертант успешно справился.

В первой главе (обзоре литературы) детально рассматриваются вопросы изменения парадигм хирургических подходов в лечении больных холангиокарциномой. Анализируются литературные данные о частоте и видах различных хирургических операций. Показано влияние различных факторов на результаты лечения пациентов, различные мнения отечественных и зарубежных ученых о роли этих факторов в развитии осложнений. Демонстрируется

противоречивый характер приведенных данных. В завершении обзора литературы обосновывается выбранное направление исследований. Литературный поиск соответствует теме диссертационной работы, охватывает все этапы развития научных взглядов на исследованную тему.

Вторая глава посвящена общей характеристике клинических наблюдений, материалам и методам исследования. В ней дано детальное описание методики обследования пациентов, пред- и послеоперационного наблюдения больных. Детально изложены протоколы медикаментозного обеспечения пред- и послеоперационного периода у больных резектабельной холангиокарциномой. Представлены группы анализируемых факторов риска развития осложнений. Подробно описан и обоснован протокол дифференциальной диагностики осложнений опухолевого процесса. Учет и оценка регистрировавшихся осложнений производился в соответствии с принятыми определениями. Подробно изложены принципы стратификации пациентов, описаны методы статистической обработки данных.

Третья глава отражает результаты хирургического и комбинированного лечения больных с внутripечёночной ХК. Проведен анализ отдалённых результатов хирургического и комбинированного лечения при внутripечёночной холангиокарциноме, определены факторы прогноза. Разработана и усовершенствована дополнительная терапия при внутripечёночной холангиокарциноме. Продемонстрированы подходы к повторным вмешательствам на печени при внутripечёночной холангиокарциноме. Проанализированы результаты морфологического исследования, непосредственные результаты хирургического этапа при внутripечёночной холангиокарциноме.

Четвертая глава демонстрирует результаты хирургического и комбинированного лечения больных с перихилярной опухолью. Проведен анализ отдалённых результатов хирургического и комбинированного лечения при перихилярных опухолях, определены факторы прогноза. Разработана и усовершенствована дополнительная терапия при перихилярных опухолях.

Обоснованы подходы к повторным вмешательствам на печени при внутривенной холангиокарциноме. Выделены факторы, способные потенциально влиять на риск развития послеоперационных осложнений третьей и более степени по шкале Clavien-Dindo: возраст, пол, наличие вирусного гепатита, статус ECOG и ASA, наличие механической желтухи, стадия заболевания по Bismuth и TNM, стадия T, наличие пораженных регионарных лимфатических и отдалённых метастазов, наличие периневральной/лимфоваскулярной инвазии, инвазии воротной вены, удаление сегмента S1, длительность маневра Прингла при его наличии, радикальность операции, количество исследованных лимфатических узлов, резекция воротной вены, длительность операции, объем интраоперационной кровопотери, переливание эритроцит-содержащих компонентов крови, проведение предоперационной ХТ/ФДТ, уровень онкомаркера СА19-9.

Следует отметить оригинальный подход к оценке риска наступления летального исхода после оперативного вмешательства, а также подходы к выбору наиболее эффективного вида оперативного вмешательства с точки зрения возможности возникновения послеоперационных осложнений.

В пятой главе рассмотрены результаты хирургического и комбинированного лечения при раке общего желчного протока. Полученные результаты наглядно иллюстрированы и выглядят достаточно убедительно. Использованные современные методы статистической обработки данных являются объективным обоснованием достоверности полученных результатов. Резюмируя результаты опыта хирургического и комбинированного лечения больных раком общего желчного протока, отмечена высокая частота осложнений (74,2%). Осложнения третьей степени и выше отмечены у 37 пациентов (41,6%). Развитие панкреатической фистулы – наиболее частое осложнение (32,6%). 90-дневная летальность после ПДР достигает 5,6% (n = 5).

В заключении автором резюмированы изложенные в главах основные положения диссертации. По результатам исследования автором сформулированы 7 выводов, вытекающих из анализа полученных результатов, обоснованы и

полностью соответствуют поставленным задачам, их достоверность не вызывает сомнений. Практические рекомендации, представленные в диссертации, изложены по существу работы и базируются на достаточном фактическом материале.

Работа хорошо оформлена; представленные результаты получены на большом по объему клиническом материале, который корректно сгруппирован и обобщен. Следует отметить качество иллюстративного материала, в частности схем операций, которые способствуют лучшему визуальному восприятию материала.

Материалы диссертационного исследования изложены в полном объеме в 10 публикациях в научных журналах, которые внесены в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных результатов исследований.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет. В качестве отдельных замечаний нужно отметить: чрезмерную детализацию способов оперативных пособий при отражении научной новизны, которая могла быть сформулирована более лаконично; приведенные сравнения результатов автора с литературными данными выглядят современно и способствуют лучшему восприятию работы, однако, следует обратить внимание на необходимость более детального описания критериев включения и исключения литературных источников при проведении элементов систематического обзора, так как это позволило бы четко верифицировать возможность сравнения; необходимо обратить внимание на отсутствие анализа отдаленной выживаемости в зависимости от биологических и молекулярно-генетических подтипов (а не только гистологического строения), хотя понятно и обосновано желание автора проследить эволюционные изменения лечебных подходов в оценке результатов лечения. Как продолжение данного исследования следует рассмотреть возможность анализа связи молекулярно-биологических подтипов холангиокарцином с их метастатическим потенциалом и прогнозируемым ответом на лекарственную терапию. Определенный интерес вызвали бы данные

о проведенных редукциях доз химиотерапии в зависимости от объемов резекций и исходного состояния паренхимы либо исходных тестов, что могло быть одним из факторов, определяющих эффект как неоадьювантной, так и адьювантной химиотерапии.

Высказанные замечания носят рекомендательный характер и ни в коей мере не умаляют ценности работы.

Заключение

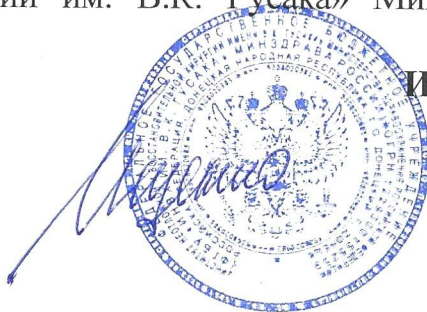
Диссертация Полякова Александра Николаевича: «Стратегия лечения при резектабельной холангиокарциноме», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия; является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований представлено решение важной научной проблемы в онкологии – создание персонализированных подходов к лечению больных резектабельной холангиокарциномой. В ходе исследования разработаны важные теоретические и практические положения, касающиеся улучшения результатов лечения больных резектабельной холангиокарциномой. Совокупность представленных автором положений можно квалифицировать как существенное и значимое достижение в абдоминальной онкохирургии, имеющее важное социально-экономическое значение; внедрение в практику изложенных научно-обоснованных решений и рекомендаций внесет значительный вклад в развитие отечественной медицины. По научной новизне, научной и практической значимости полученных результатов представленная диссертационная работа соответствует требованиям к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, установленным 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), а её автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

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

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук (14.01.12 – онкология), Директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака» Министерства здравоохранения Российской Федерации



Ищенко Роман Викторович

«12» 05 2025 г.

Подпись д.м.н. Ищенко Р.В. заверяю

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидат медицинских наук

Дюба Динара Шамильевна

Основное место работы официального оппонента:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 283045, Российская Федерация, Донецкая Народная Республика, г.о. Донецкий, г. Донецк, пр-кт Ленинский, д. 47, тел. +7(856) 341-44-00, тел./факс +7(856) 341-44-02, сайт: iursdn.ru, E-mail: info@iursdn.ru