

## ОТЗЫВ

официального оппонента – доктора медицинских наук, профессора, заведующего абдоминальным хирургическим отделением Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, **Сидорова Дмитрия Владимировича** о диссертационной работе Пономаренко Алексея Алексеевича по теме: «Синхронные метастазы колоректального рака в печени: хирургическая тактика и прогноз» представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.17 – «Хирургия»; 14.01.12 – «Онкология».

### **Актуальность темы диссертации**

Диссертационная работа Пономаренко Алексея Алексеевича выполнена в рамках актуальной проблемы, связанной с особенностями лечения больных раком толстой кишки с синхронными метастазами в печени. Актуальность темы, темы нашедшей свое отражение в представленной работе, объясняется тем обстоятельством, что несмотря на значительные успехи в лечении рака толстой кишки, наличие синхронных метастазов в печени существенно ухудшает выживаемость таких больных. Принимая во внимание диссеминированный характер заболевания, долгое время выполнение этапного хирургического лечения с проведением системной химиотерапии перед резекцией печени было единственным подходом, который позволял надеяться на излечение. При этом резекции печени чаще выполняли только при солитарных и единичных метастазах в печени и при наличии контроля метастазов при системной химиотерапии. Надо отметить, что появление таргетных препаратов не привело к существенному улучшению общей выживаемости у больных с синхронными метастазами колоректального рака в печени. Показатели медианы общей выживаемости только при системной химиотерапии не превышали 2 лет. Целесообразность выполнения

симультанных операций долгое время оставалось сомнительной, что было обусловлено вероятностью большей частоты осложнений и летальности в сравнении с этапным хирургическим лечением. Современные технологии оперирования как на кишке, так и на печени, а также современное лекарственное сопровождение позволили пересмотреть представления о возможности одномоментной операции на кишке и печени в сторону их возможного выполнения. Однако не разработаны критерии кому выполнять такие вмешательства и в каком объеме. На сегодняшний момент нет ни рандомизированных исследований, ни даже проспективных клинических исследований, сравнивающих симультанные операции и этапное хирургическое лечение у больных с синхронными метастазами колоректального рака в печени. Все исследования носят ретроспективный характер за более чем 20-летний период. Также неясно насколько симультанные операции могут влиять на общую выживаемость, поскольку есть преимущество в виде одномоментного удаления всех проявлений болезни за одну операцию. Подобные обстоятельства диктуют необходимость проведения исследования, призванного сравнить две хирургические тактики в лечении этой тяжелой категории больных. В совокупности указанные обстоятельства обуславливают актуальность проведенного исследования.

### **Научная новизна**

Новизна диссертационного исследования Пономаренко А.А. определяется тем, что впервые в ходе диссертационного исследования на репрезентативном материале произведена оценка эффективности двух хирургических тактик: симультанной операции и этапного хирургического лечения у больных синхронными метастазами КРР в печени. Произведен сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов в зависимости от хирургической тактики, от локализации опухоли в прямой кишке и от объема резекции печени. Рассмотрена эффективность химиотерапии и влияние её на непосредственные и отдаленные результаты у больных с синхронными метастазами колоректального рака в печени.



Помимо этого, были определены факторы, ассоциированные с повышенным риском развития послеоперационных осложнений, а также установлены факторы, ухудшающие показатели общей и безрецидивной выживаемости. Выделена группа больных, кому возможно безопасно выполнять симультанные вмешательства.

### **Степень завершенности исследования и качество оформления работы**

Диссертационная работа Пономаренко А.А. изложена на 294 страницах машинописного текста и состоит из введения 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 123 отечественный и зарубежный источник. В диссертации имеется 51 таблица и 109 рисунков.

Введение сформулировано в традиционном стиле и отражает необходимость планирования и выполнения этой работы, её цели и основные положения, выносимые на защиту, результаты исследования, их теоретическое и практическое значение.

В главе 1 проведен анализ современной литературы, посвященной проблеме лечения синхронных метастазов колоректального рака в печени. Рассматриваются вопросы показания к хирургическому лечению метастазов колоректального рака в печени и возможные безопасные пределы резекции печени. Представлены последние данные о подходах комбинированного лечения больных синхронными метастазами колоректального рака в печени. Несомненным достоинством данной главы является метаанализ, в котором проанализированы все исследования сравнивающие симультанные операции и этапное хирургическое лечение. Продемонстрировано, что симультанные операции вполне могут быть безопасно выполнены с низким уровнем летальности и приемлемой частотой осложнений с хорошими отдаленными результатами. Однако ретроспективность анализируемых данных не позволяет сделать достоверных выводов по полученным данным.

Во 2 главе представлены материал и методы исследования, дана общая характеристика больных в зависимости от выбранной хирургической тактики.

Описаны все методы обследования больных, примененные в исследовании. Также описан дизайн исследования комбинированного лечения больных с синхронными метастазами колоректального рака в печени, рассмотрены и проиллюстрированы объемы резекции печени в зависимости от распространенности метастазов в печени и их локализации.

В главе 3 рассмотрены вопросы неoadъювантной и адъювантной химиотерапии. Продемонстрирована эффективность неoadъювантной химиотерапии в группе этапного хирургического лечения и влияние ответа опухоли на частоту нерадикальных резекций печени. Также рассмотрены вопросы завершенности комбинированного лечения в зависимости от выбранной хирургической тактики.

В 4 главе представлен анализ непосредственных результатов лечения больных с синхронными метастазами колоректального рака в печени в зависимости от выбранной хирургической тактики. Были оценены объем кровопотери, частота и структура осложнений, уровень летальности и послеоперационный койко-день. Данные параметры оценены в подгруппах, а именно при локализации опухоли в прямой кишке и в зависимости от объема резекции печени. В работе выполнен однофакторный и многофакторный анализ различных факторов риска развития осложнений при выполнении хирургического вмешательства и создана математическая модель предсказывающая развитие осложнений.

Глава 5 посвящена анализу причин нерадикальных резекций печени. Факторы включают в себя: распространенность метастазов в печени, их количество, размер, объем хирургического вмешательства, выбор хирургической тактики, влияние неoadъювантной химиотерапии. Проанализированные факторы не показали связь с радикальностью хирургического вмешательства на печени.

Глава 6 посвящена анализу отдаленных результатов лечения. Она включает данные по общей и безрецидивной выживаемости больных. В ней проведен одно- и многофакторный Кокс-регрессионный анализ факторов,



влияющих на общую и безрецидивную выживаемость у больных с синхронными метастазами колоректального рака в печени и дополнительно по данным факторам проведено сравнение в зависимости от выбранной хирургической тактики. Полученные результаты позволили определить негативные факторы прогноза общей и безрецидивной выживаемости и определить влияние хирургической тактики на выживаемость.

Заключение написано в резюмирующем стиле, в нем изложены основные этапы и данные, полученные при анализе результатов исследования. Диссертация Пономаренко А.А. перспективна по своей актуальности и научной значимости. Автор способен грамотно формировать научные положения и обобщающие выводы.

#### **Обоснованность и достоверность полученных результатов, сформулированных выводов и рекомендаций**

Дизайн исследования соответствует поставленным целям и задачам. Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне с использованием необходимых методов исследования. Проведение исследования одобрено этическим комитетом. Методы исследования соответствуют поставленным задачам. Полученные результаты и выводы, содержащиеся в диссертации, научно обоснованы и достоверны. Анализ результатов исследования проведен автором с использованием принципов доказательной медицины, что подтверждается обоснованным выбором методов статистической обработки данных. Это дало возможность определить существующий уровень статистической значимости по исследуемым факторам прогноза выживаемости больных колоректальным раком с синхронными метастазами в печени и определить с помощью регрессионного анализа факторы, влияющие на общую и безрецидивную выживаемость в зависимости от выбранной хирургической тактики. Ни один из изученных клинических факторов не влиял на радикальность хирургического вмешательства. Более того продемонстрировано, что непосредственные результаты при симультанных операциях сопоставимы с непосредственными результатами при этапном

хирургическом лечении среди как среди всех больных, так и при локализации опухоли в прямой кишке с выполнением экономных и обширных резекций печени.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Применение разработанных критериев для симультанной операции позволяет безопасно её выполнить и улучшить результаты лечения больных с синхронными метастазами КРР в печени. Динамический контроль за больными будет способствовать раннему выявлению рецидива и соответственно раннему началу комбинированного лечения, что приведет к улучшению показателей общей выживаемости у столь неблагоприятной группы больных.

### **Уровень внедрения результатов исследования**

Результаты диссертационной работы Пономаренко Алексея Алексеевича внедрены в работу отделений онкопроктологии, онкологии и хирургии ободочной кишки и консультативной поликлиники Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также в практике колопроктологических отделений Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы». Помимо этого, результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры колопроктологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

### **Заключение**

Диссертация Пономаренко Алексея Алексеевича по теме: «Синхронные метастазы колоректального рака в печени: хирургическая тактика и прогноз» является законченной научно – квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи, имеющей существенное значение как для хирургии, так и для онкологии.



Диссертация полностью соответствует требованиям п.п. 9-10, установленным Положением о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (с изменениями и дополнениями от 21 апреля 2016 г. № 335 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.17 – «Хирургия» и 14.01.12 – «Онкология».

Заведующий абдоминальным хирургическим отделением  
МНИОИ имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного  
бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский  
радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской  
Федерации,

Доктор медицинских наук,  
(14.01.12 – «Онкология»)

Сидоров Дмитрий Владимирович

Адрес: 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

Телефоны: 89166204983;

e-mail: [dvsidorov\\_65@mail.ru](mailto:dvsidorov_65@mail.ru)

Подпись д.м.н. Сидорова Д.В. «завершено»

Ученый секретарь МНИОИ им. П.А. Герцена

Филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Минздрава России



Жарова Елена Петровна

Телефоны: +7 (495) 945-78-03

e-mail: [mnioi.nmicr.ru](mailto:mnioi.nmicr.ru)

2020 г.