

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента – доктора медицинских наук, профессора, советника директора Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации по хирургии Вишневского Владимира Александровича о диссертационной работе Пономаренко Алексея Алексеевича по теме: «Синхронные метастазы колоректального рака в печени: хирургическая тактика и прогноз», представленной на соискание доктора медицинских наук по специальностям 14.01.17 – «Хирургия»; 14.01.12 – «Онкология».**

**Актуальность темы диссертации.** Диссертационная работа соискателя ученой степени доктора медицинских наук Пономаренко А.А. посвящена проблеме лечения больных раком толстой кишки с синхронными метастазами в печени. Актуальность заявленной темы не вызывает сомнения, поскольку в России отмечается рост заболеваемости колоректальным раком и, в настоящее время занимает второе место у мужчин и третье – у женщин. В связи с этим соответственно увеличилось число больных с IV стадией заболевания, у которых наиболее часто отдаленные метастазы выявляют в печени. Без сомнения, прогноз больных с синхронными метастазами колоректального рака в печени хуже по сравнению с аналогичными метастазами. Комбинированное лечение таких больных остается не изученным по настоящее время, все результаты носят ретроспективный характер за длительный период времени. Несмотря на некоторые достижения лекарственной терапии у больных с диссеминированным колоректальным раком, хирургическое лечение остается основным методом лечения, позволяющим достичь 5-летнюю выживаемость у 20-40% больных. Одним из основных вопросов является выбор хирургической тактики у таких больных. В настоящее время придерживаются этапного хирургического лечения, при котором сначала удаляют опухоль толстой кишки, а вторым через несколько месяцев, в течение которых проводят химиотерапию, удаляют метастазы в печени. Другой подход заключается в одномоментном удалении первичной опухоли и метастазов в печени (симультанные операции).

Он стал возможен вследствие использования современных технологий операций на кишке и печени и современной сопроводительной терапии. Преимуществом симультанных операций является более короткий период комбинированного лечения и возможно лучшей выживаемости. Однако переносимость таких вмешательств остается малоизученной и прежде всего какой объем операции на печени и толстой кишке возможно безопасно выполнить. Всё вышесказанное объясняет актуальность и обосновывает необходимость проведения исследования, направленного на улучшение результатов лечения этой тяжелой категории больных.

**Достоверность, новизна исследования и полученных результатов.** Диссертационная работа Пономаренко А.А. выполнена на высоком методическом уровне. В основу представленного в диссертации исследования положен анализ 173 больных с синхронными метастазами колоректального рака в печени, находившихся на лечении в ФБГУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава РФ в период с 2013 по 2017 гг. Достоверность полученных результатов обусловлена большим клиническим материалом, применением современной статистической обработки. Личное участие автора отмечено на всех этапах проводимого исследования. Им был проведен анализ литературных данных, по результатам которого проведен метаанализ, на основании которого сформулированы цель и задачи исследования. В последующем произведен набор больных и дальнейшее наблюдение за ними. После завершения исследования автором выполнен анализ полученных результатов, который и нашел отражение в диссертационной работе. В работе разработаны критерии безопасного объема операции на печени и кишке. Также продемонстрированы непосредственные результаты симультанных операций и этапного хирургического лечения. Согласно дизайну исследования проводилась химиотерапия всем больным и продемонстрировано её влияние на непосредственные и отдаленные результаты в зависимости от выбранной тактики лечения. Выявлены клинико-морфологические факторы прогноза выживаемости. В исследовании оценена общая и безрецидивная выживаемость в зависимости от хирургической тактики и выявленных факторов прогноза.

Сформулированные в работе научные положения, выносимые на защиту,

выводы и практические рекомендации основаны на анализе достаточного числа клинических наблюдений, что и определяет достоверность полученных результатов. Применение современных математических методов анализа повышает степень достоверности полученных результатов.

**Практическая значимость.** Проведенное автором исследование показало, что у больных колоректальным раком с синхронными метастазами в печени выполнение симультанной операции в объеме стандартной резекции толстой кишки и удалении до 70% паренхимы печени при компенсированной сопутствующей патологии является относительно безопасным и переносимым видом хирургического вмешательства в сравнении с этапным хирургическим лечением. Так, симультанная гемигепатэктомия, расширенная гемигепатэктомия, гемигепатэктомия с резекцией оставшейся доли печени в сочетании с вмешательством на толстой кишке имеют сопоставимые уровни осложнений и летальности в сравнении с этапным хирургическим лечением.

Более того, продемонстрировано, что симультанные операции на прямой кишке в стандартном объеме в сочетании с обширными резекциями печени являются безопасными и переносимыми вмешательствами в сравнении с этапным хирургическим лечением.

Также продемонстрированы преимущества симультанной операции в сроках комбинированного лечения – они существенно меньше.

Не менее важным результатом работы является улучшение показателей безрецидивной и общей выживаемости у больных с синхронными метастазами колоректального рака в печени, которым выполнена симультанная операция. Справедлива рекомендация, что этапное хирургическое лечение остается методом выбора у больных с неблагоприятными факторами прогноза, а химиотерапия в неoadьювантном режиме служит фактором отбора для второго этапа хирургического лечения.

**Структура и содержание диссертации, основные результаты.** Диссертация Пономаренко Алексея Алексеевича построена по классическому принципу и состоит из введения, шести глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа представлена на 293 страницах текста, иллюстрирована 51 таблицей и 109 рисунками, список

литературы включает 123 источника.

Во введении автором обоснована актуальность выбранной темы работы, сформулированы цель, задачи исследования, научная новизна и практическая значимость, а также положения, выносимые на защиту.

Первая глава диссертации представляет анализ современной литературы по данной теме и подробно рассматривает проблему лечения синхронных метастазов колоректального рака в печени. Литературный обзор состоит из двух основных частей. В первой части автором рассматриваются современные возможности хирургического лечения метастазов колоректального рака в печени, показания к ним и отдаленные результаты. Несомненным достоинством второй части литературного обзора является современный метаанализ всех имеющихся на данный момент исследований, сравнивающих две хирургические тактики: симультанные операции и этапное хирургическое лечение. По данным проведенного метаанализа видно, что выполнение симультанной операции в сочетании с экономной резекцией печени или у отобранных больных с обширной резекцией печени не приводит к увеличению частоты осложнений и летальности в сравнении с этапными хирургическими вмешательствами при одинаковой общей выживаемости. Наличие смещений в сравниваемых группах и гетерогенности публикаций, вследствие ретроспективности данных за большой период (до 20 лет), заставляет осторожно подходить к интерпретации полученных данных. Особо следует подчеркнуть, что в настоящее время нет клинических проспективных исследований, сравнивающих симультанные и этапные операции у больных с синхронными метастазами КРР в печени в составе комбинированного лечения.

Вторая глава посвящена описанию дизайна исследования, здесь раскрыта общая характеристика двух групп больных с синхронными метастазами колоректального рака в печени. Во второй главе также охарактеризованы клиничко-инструментальные методы пред- и послеоперационного обследования больных. Здесь же описаны и иллюстрированы варианты хирургических вмешательств на печени в зависимости от распространенности метастазов. В этой же главе представлена концепция комбинированного лечения больных

колоректальным раком. Помимо этого, подробно освещены методы статистической обработки данных.

Третья глава посвящена неoadъювантной и адъювантной химиотерапии. Согласно дизайну исследования неoadъювантная химиотерапия проводилась только в группе этапного хирургического лечения перед операцией на печени. Оценен эффект от её проведения по шкале RECIST, а также завершенность запланированного лекарственного лечения и его длительность. Также проанализировано влияние химиотерапии на радикальность резекции печени. Анализ адъювантной химиотерапии проведен после симультанных операций и второго этапа – резекции печени в группе этапного хирургического лечения. Оценены сроки начала проведения химиотерапии после операции и в зависимости от наличия послеоперационных осложнений.

Четвертая глава целиком представляет сравнительный анализ непосредственных результатов симультанных операций и этапного хирургического лечения. Помимо оценки объема хирургических вмешательств на кишке и печени, объема кровопотери, сроков пребывания больного в стационаре после операции, летальности, частоты и структуры осложнений, проведен регрессионный анализ факторов риска развития осложнений. Ряд осложнений проиллюстрирован клиническими примерами из работы. Отдельно выделены группы больных с обширными резекциями печени и проанализированы по вышеуказанной схеме в зависимости от хирургической тактики. Также выделена отдельно группа больных с локализацией опухоли в прямой кишке и проанализирована в зависимости от хирургической тактики и объема выполненных резекций печени.

Глава пятая посвящена анализу факторов нерадикальных операций на печени в зависимости от выбранной хирургической тактики. Автором проанализированы основные клинические факторы, определяемые на дооперационном этапе, и проведен регрессионный анализ для определения их взаимосвязи с нерадикальным вмешательством. Интересным является тот факт, что ни один из оцениваемых факторов не показал своей значимости в определении вероятности радикальной резекции печени.

В шестой главе приведен анализ отдаленных результатов. Представлены данные общей и безрецидивной выживаемости среди всех пациентов и выделены факторы, влияющие на общую и безрецидивную выживаемость. Существенную часть главы занимают разделы, в которых автор привел результаты регрессионного анализа независимых факторов, оказывающих влияние на общую и безрецидивную выживаемость больных с синхронными метастазами колоректального рака в печени в зависимости от выбранной хирургической тактики. Значимым результатом, приведенным в главе, следует считать те независимые негативные факторы прогноза, которые как следует из исследования, ухудшают общую и безрецидивную выживаемость и могут считаться критериями для проведения неoadьювантной химиотерапии.

Заключение резюмирует проведенное исследование, отражая его основные этапы и полученные результаты. Выводы обоснованно вытекают из содержания работы, соответствуя цели и задачам исследования. Принципиальных замечаний к диссертации нет.

Диссертация соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформой, взаимосвязью выводов и поставленных задач. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, являются обоснованными, полностью отражают существо вопроса и отвечают целям и задачам, поставленным в работе.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации и имеет все необходимые разделы, в том числе положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации, написан лаконично, хорошо иллюстрирован.

Принципиальных замечаний, снижающих общую положительную оценку представленной диссертационной работы, нет.

**Заключение.** Диссертация Пономаренко Алексея Алексеевича на тему: «Синхронные метастазы колоректального рака в печени: хирургическая тактика и прогноз», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании полученных результатов решена важная

проблема – улучшение результатов лечения больных раком толстой кишки с синхронными метастазами в печени. По своей актуальности, методическому уровню выполнения, научной новизне, практической значимости полученных результатов, диссертация Пономаренко А.А. полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями и дополнениями от 01 октября 2018 г. №1168), а её автор заслуживает присуждения степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.17 – «Хирургия» и 14.01.12 – «Онкология».

**Официальный оппонент:**

**Советник директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского»**

**Минздрава России по хирургии**

**доктор медицинских наук по специальности**

**14.01.17. – «Хирургия»,**

**Профессор**

**Вишневский Владимир Александрович**

**117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 27**  
**E-mail: v-vishnevskii@mail.ru, тел.: +7(499)236-80-54**

**Подпись официального оппонента**  
**д.м.н., профессора Вишневского В.А.**

**Заверяю**

**Учёный секретарь ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского»**

**Минздрава России**

**доктор медицинских наук**

**Степанова Юлия Александровна**

**117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д.27, тел +7(499) 236-60-94**

