ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, старшего научного сотрудника отделения хирургического №3 (проктологии) Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им.Н.Н.Блохина» Министерства Здравоохранения Российской Федерации Малихова Андрея Геннадьевича на диссертационную работу Балабана Владимира Владимировича

«Органосохраняющая, первично-восстановительная хирургия рака толстой кишки с инвазией в мочевой пузырь»,

представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 - онкология.

Актуальность проблемы

Современная онкология достигла больших высот в различных аспектах применения комбинированных методов лечения, однако, хирургическая операция остается основой эффективного лечения больных местнораспространенным раком толстой кишки. Несмотря на огромное количество исследований, направленных на изучение возможностей различных методов лечения данной патологии, ряд стратегических вопросов, касающихся компонентов комплексной терапии, остается нерешенным.

Хирургическая операция длительное время оставалась единственным методом радикального лечения, однако, в последние десятилетия общепринятым методом лечения местно-распространенных опухолей толстой кишки принято считать сочетание лучевой терапии, проводимой на фоне лекарственной терапии, с хирургическим методом, таким образом тактические подходы к проведению лечения, со временем претерпели существенные изменения.

С одной стороны, отмечается расширение показаний к агрессивному хирургическому лечению. С другой стороны, разработка и появление эффективных схем лекарственного лечения и появления принципиально новых лучевых технологий дает мощный стимул для расширения показаний к использованию комплексной терапии, особенно у больных местнораспространенным раком кишки.

Диссертационная работа Балабана В.В. принципиально посвящена оценке эффективности хирургического метода лечения больных раком толстой кишки. В частности автор фокусируется на таком важном аспекте как результаты лечения после первично-восстановительных комбинированных резекций у больных раком толстой кишки с инвазией в мочевой пузырь.

На сегодняшний день рак прямой кишки рассматривается как болезнь, требующая особенных лечебных подходов. Комплексный подход, позволяющий выполнять органосохраняющие оперативные вмешательства, позволяет увеличить продолжительность и качество жизни у этой категории больных. Для улучшения результатов лечения данной категории больных необходима разработка новых

подходов комплексного лечения, а также совершенствование хирургических технологий как основы всех остальных методов лечения.

Все вышеперечисленное обосновывает актуальность разработки оптимальной тактики хирургического лечения больных местнораспространенным раком толстой кишки с инвазией в мочевой пузырь.

Диссертация Балабана Владимира Владимировича разработана в классическом монографическом стиле, написана исключительным литературным языком и состоит из введения, пяти глав, посвященных описанию исследуемого материала и различным вариантам хирургического лечения местнораспространенного рака толстой кишки, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 66 работ опубликованных на русском и украинском языках, а также 157 зарубежных источников. Работа изложена на 148 страницах машинописного текста, иллюстрирована 27 таблицами и 11 рисунками.

Для реализации поставленной цели и задач исследования автором был выполнен ретроспективный анализ уникального по своим временным характеристикам пласта клинических наблюдений, включающих операции, выполненные за 30-летний период (с 1986 по 2015 годы) в Республиканском онкологическом центре имени профессора Г.В. Бондаря.

Глава «Введение» традиционно включает краткое обоснование актуальности исследования, научную новизну и практическую значимость работы. Цель исследования сформулирована четко, однако вполне не согласуется с поставленными задачами. Автор своей первой задачей работы устанавливает необходимость анализа причин и факторов риска развития рака толстой кишки. Не вполне понятно, какое влияние эта область онкологических знаний может оказывать на оптимизацию тактики лечения больных местнораспространенным раком. Автор выносит на защиту три положения, описывающие влияние различных исследуемых факторов на частоту развития послеоперационных осложнений.

Глава I «Обзор литературы» выполнен на 23 страницах и содержит подробное описание эволюции хирургического метода лечения больных раком прямой и ободочной кишки. Обращает на себя внимание исключительно подробное описание возможных факторов риска развития колоректального рака, занимающее до половины всего объема литературного обзора, что свидетельствует о глубоком академическом подходе автора к выполнению диссертационной работы. Автор представил данные статистики последних лет по заболеваемости колоректальным раком в сравнительном аспекте для Украины и других стран, что позволило охарактеризовать особенности данной патологии и актуальность поиска путей улучшения результатов лечения.

Следует отметить, что приведенный обзор литературы практически не содержит информацию о современных эффективных протоколах комбинированного лечения колоректального рака и не раскрывает тему неоадъювантного лучевого, равно как и химиолучевого методов. Это можно объяснить исключительно хирургическим направлением представленной работы. В целом замечаний к главе нет.

Глава II «Материалы и методы» включает описание дизайна исследовательской работы, клиническую характеристику групп и описание методов исследования и лечения. Автором обработано 510 историй болезни, однако при дальнейшей оценке из отобранной группы исключено 180 историй болезней по причине несоответствия критериям исследования. Автором кратко представлены основные критерии включения/исключения, использованные в исследовании. Исследована группа больных со стадиями T3-4N0-2M0-1 по классификации TNM 6-го издания. Возможно, что включение в исследование диссеминированных вариантов КРР не соответствует задачам исследования и негативно влияет на оценку отдаленных результатов. Итоговая часть исследования содержит 330 больных колоректальным раком, которым была выполнена комбинированная операция в объеме резекции толстой кишки, сочетающейся с резекцией мочевого пузыря. Из них 136 больных раком прямой и 194 больных раком ободочной кишки.

Несмотря на длительность периода наблюдения с 1986 по 2015 годы, подробно дана характеристика всем диагностическим методам, использованным в оценке представленной группы больных.

Автором приводится описание части исследуемой группы, получившей комбинированное лечение в виде лучевой терапии или химиотерапии или сочетания этих методов. Упомянуто о проведении неоадъювантной терапии 29 (15%) больным раком ободочной кишки и 64 (47,1%) больным раком прямой кишки. Адъювантную терапию получили 56 (28,9%) больных раком ободочной кишки (из них 9 (16,1%) получили неоадьювантную терапию) и 56 (41,2%) больных при раке прямой кишки (из них 24 получили неоадьювантрую терапию). Автор не акцентирует внимание на особенностях этих групп и лаконично описывает их как группы с неоадъювантным и адъювантным лечением.

В главе приводится полная классификация хирургических осложнений Clavien-Dindo, что является излишним и отвлекает читателя. Автор описывает методику статистической обработки клинического материала, которая не вызывает сомнений и подчеркивает значимость работы (выживаемость оценивалась по методу Kaplan-Meier, различия выживаемости определяли с помощью log-rank теста). Глава дает исчерпывающее описание материалов и методов, использованных в работе. Замечаний к главе нет.

В Главе III «Пошаговая техника выполнения комбинированных резекции толстой кишки с инвазией в мочевой пузырь» автором представлено крайне детальное описание хода хирургических операций, используемых при лечении исследуемой группы больных. Автором последовательно объяснены все этапы резекции и формирования кишечных и мочеточниковых соустий, однако не отражена методология применения биологической сварки тканей при помощи аппарата ЕК-300М1, о чем автором будет упомянуто в дальнейших главах работы. Глава содержит исчерпывающие сведения о применяемых методиках хирургического лечения и оставляет впечатление завершенной и тщательно проработанной темы.

Глава IV «Непосредственные результаты лечения больных раком прямой и ободочной кишок с инвазией в мочевой пузырь после комбинированных резекций»

приводит сравнительное описание 330 резекций толстой кишки с резекцией мочевого пузыря. Дана подробная клиническая характеристика всех групп больных с учетом локализации опухолей в различных отделах толстой кишки. Для оценки тяжести сопутствующей патологии, автором был использован Charlson Comorbidity Index в качестве предиктора смерти от сопутствующей патологии с учетом возраста на протяжении последующих 10 лет. С учетом применения этого метода в группе больных местнораспространенным колоректальным раком с резекцией мочевого пузыря, результаты исследования вызывают повышенный интерес.

Автором отмечена недостаточная эффективность проведенной неоадъювантной лучевой терапии в отношении снижения стадии опухоли. В работе проведен тщательный анализ структуры послеоперационных осложнений, сопровождающих хирургическое лечение. Обращает на себя внимание отсутствие относительных значений в таблицах отражающих частоту осложнений.

На основе классификации Clavien-Dindo автор проводит анализ и ранжирование тяжести послеоперационных осложнений, а также проводит глубокий анализ факторов прогноза осложнений. Автор уделяет внимание такому важному аспекту, как применение высокоэнергетических инструментов в ходе операции и подчеркивает снижение частоты осложнений при использовании биологической сварки мягких тканей, однако не описывает методологию их применения.

В завершение главы «Прогнозирование послеоперационных осложнений у больных раком прямой кишки с инвазией в мочевой пузырь после комбинированных резекций» автором приводится неожиданный вывод о меньшей частоте послеоперационных осложнений у больных с IV стадией заболевания по сравнению с больными II стадии. Полагаю, следует рассматривать этот феномен не в отношении стадии заболевания, а в зависимости от выбора объема резекции.

В выводах к разделу автором приводится интересный вывод о том, что отсутствие предоперационных осложнений повышает риск развития послеоперационных осложнений, что является дискутабельным и требует дополнительного изучения. Также отдельное внимание следует уделить в перспективе изучению таких постулатов автора как положительное влияние интраоперационной кровопотери на сокращение частоты послеоперационных осложнений и неожиданной взаимосвязи гистологической дифференцировки опухоли с частотой послеоперационных осложнений. В целом глава содержит исчерпывающие сведения о послеоперационных осложнениях.

Глава V «Отдаленные результаты лечения больных раком толстой кишки с инвазией в мочевой пузырь после комбинированных резекций. Прогнозирование функции выживания» посвящена оценке выживаемости в исследованной группе. Глава содержит подробный анализ выживаемости, иллюстрированный графиками и таблицами. Автором проведен тщательный анализ структуры выживаемости с указанием всех исследованных факторов.

5-летняя выживаемость достигает 52,7%, автор сообщает, что местный рецидив развился у 22 (6,7%) больных в сроки от 4 до 72 месяцев, а отдаленные метастазы развились у 21 (6,4%). В свете этого определенный интерес представляет

причина смерти остальных пациентов в исследованной группе. Так как работа посвящена исключительно хирургическим аспектам, автор проводит анализ выживаемости без учета влияния неоадъювантной и адъювантной терапии.

Несколько неожиданным представляются схожая частота выживаемости больных со II и III стадиями заболевания, 58,4% и 60,2% соответственно при 5-летнем сроке наблюдения. Этот феномен выявляется автором на всех этапах оценки выживаемости независимо от локализации опухоли и времени наблюдения. Возможно, этот факт требует дополнительного исследования, так как не вполне соответствует принятым представлениям о влиянии поражения локорегионарных лимфоузлов на прогноз заболевания. Таким же перспективным представляется дополнительное исследование нового факта, выявленного автором работы, и свидетельствующего о том, что шансы выживаемости возрастают в 4 раза (p=0,001) при слизистом или перстневидноклеточном раке при сравнении с высокодифференцированной аденокарциномой, ОШ=0,24 (95% ДИ 0,1-0,57).

В целом в этой главе автором проведена исключительная работа по оценке факторов риска прогрессирования заболевания в исследованной группе.

В главе «Анализ и обобщение результатов исследования» автор диссертации проводит подробный анализ всех факторов риска развития колоректального рака с приведением актуальных литературных справок, что, по-видимому, следует отнести в раздел литературного обзора, нежели помещать в раздел обобщения результатов и выводов. Далее автор приводит очевидные и общепринятые принципы современной онкохирургической техники, сочетающиеся с утверждением о негативном влиянии формирования кишечной стомы на результаты лечения.

Между тем не полностью прояснены такие установленные автором работы факты, как зависимость частоты послеоперационных осложнений от радикальности выполненного вмешательства и повышение риска послеоперационных осложнений в группе больных с отсутствием предоперационных осложнений. Этим феноменам следует, по-видимому, посвятить отдельное исследование. Автор диссертации также постулирует необходимость применения химиолучевой терапии в неоадъювантном режиме, между тем, в работе диссертанта нет раздела изучающего это направление лечения. Автором дополнительно приводится вывод о том, что больные с IV стадией заболевания имеют меньшие шансы развития осложнений по сравнению с больными II стадии.

Глава «Выводы» содержит компактное изложение результатов исследования, полностью отражающих содержание работы. Практические рекомендации сформулированы на основании полученных результатов, отражают основные результаты исследования и могут быть использованы учреждениями практического здравоохранения.

В автореферате отражены все разделы и положения диссертации. По теме диссертации опубликована 21 научная работа в научных журналах, среди них 4 статьи в изданиях, рецензируемых ВАК. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению работы нет.

Автореферат и многочисленные публикации полностью отражают основное содержание диссертационной работы.

Заключение

Диссертация Балабана Владимира Владимировича «Органосохраняющая, первично-восстановительная хирургия рака толстой кишки с инвазией в мочевой пузырь» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук представляет собой самостоятельную, научно-квалифицированную, законченную работу, которая содержит оригинальное решение проблемы лечения больных раком толстой кишки с инвазией опухоли в мочевой пузырь. По объему проведенного исследования, актуальности решаемых задач, новизне, академическому и практическому значению, методическому обеспечению и современному статистическому анализу полученных результатов, научный труд Балабана Владимира Владимировича соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335 и от 2.08.2016 № 748), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 - онкология, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени.

Официальный оппонент:
Старший научный сотрудник
Отделения хирургического №3
НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н.Блохина» МЗ РФ
д.м.н. Малихов А.Г.

Подпись А.Г.Малихова
«ЗАВЕРЯЮ»
Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н Блохина» МЗ РФ
к.м.н. Кубасова И.Ю.

адрес: 115478, Москва, КаширсВое шоссе, 24
mail: ipГоГатопслті
тел: +7-499-324-11-14