

ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора
Шаповальянца Сергея Георгиевича на диссертационную работу Олифир
Анны Александровны «Применение методов термодеструкции при
нерезектабельных метастазах колоректального рака в печени»,
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальностям 3.1.9. Хирургия (медицинские науки), 3.1.6. Онкология,
лучевая терапия (медицинские науки).**

Актуальность темы.

Диссертационная работа Олифир А.А. посвящена актуальной проблеме абдоминальной хирургии – улучшения ближайших и отдаленных результатов лечения пациентов с нерезектабельными метастазами колоректального рака в печени с использованием различных методов термодеструкции.

В XXI веке отмечается резкое увеличение онкологических заболеваний в России. Прирост абсолютного числа заболевших колоректальным раком с 2003 по 2011 г. составил 19,6% у мужчин и 18,4% у женщин. Метастазы в печени выявляются на разных стадиях заболевания более чем у 50% пациентов с колоректальным раком. В 50% случаев метастазы в печени являются синхронными, остальные диагностируются в ближайшие пять лет. Продолжительность жизни без лечения у пациентов с метастатическим раком печени составляет не более 5-11 месяцев после постановки диагноза.

Радикальное хирургическое вмешательство является единственным методом, позволяющим достичь 37-45% 5-летней выживаемости, а при комбинированном лечении до 50% с медианой общей выживаемости до 35-40 месяцев. Резектабельность у пациентов с метастазами КРР в печени составляет не более 15-20%, поэтому более 80% пациентов показаны различные методы минимально инвазивного, локорегионального и/или химиотерапевтического лечения. Наиболее популярными методами локорегионального лечения метастазов колоректального рака в печени являются радиочастотная абляция и

криодеструкция, что связано с их высокой эффективностью и относительно малым количеством послеоперационных осложнений.

Неудовлетворительные результаты лечения больных с вторичными новообразованиями печени требуют оптимизации комбинированного персонализированного подхода к использованию различных методов локальной деструкции для минимизации ранних послеоперационных осложнений, улучшения качества жизни и отдаленной выживаемости пациентов.

Решение данной задачи откроет новые пути для индивидуального подхода к послеоперационному лечению пациентов с метастазами колоректального рака в печени, а также улучшению отдаленной выживаемости при этом заболевании.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций сформулированных в диссертации.

Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне, включает достаточный клинический материал с использованием современных методов исследования, адекватных поставленным задачам. Проведён комплексный анализ результатов лечения 77 пациентов с нерезектабельными метастазами колоректального рака в печени. Изученные группы, дизайн исследования, критерии включения и исключения грамотно сформулированы, соответствуют поставленным задачам. Статистические методы современны и соответствуют поставленным задачам и характеристикам больных. Полученные результаты, сделанные выводы и практические рекомендации соответствуют основным принципам современной науки.

Результаты исследований изложены в диссертационной работе детально и обстоятельно документированы большим количеством рисунков и таблиц. Выводы и практические рекомендации грамотно аргументированы, закономерно вытекают из представленного материала, отражают содержание диссертации и полностью соответствуют поставленным задачам.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов.

Достоверность работы обусловлена правильно сформированным дизайном исследования, а так же достаточной выборкой клинического материала, которая включила 77 человек. Научно - технический уровень работы высок и основан на современных отечественных и зарубежных достижениях в области хирургии, с учетом высокоточных лучевых, патоморфологических методов диагностики метастазов колоректального рака в печени. При проведении оперативного лечения у 77 пациентов применялись различные методики интраоперационной визуализации. Лабораторные методики диагностики так же являются современными и соответствуют дизайну исследования. Выбор методов обследования и обработки данных, использованных в диссертационной работе адекватен цели и поставленным задачам. Результаты клинических исследований подвергнуты детальному анализу с использованием современных статистических методов. Для статистического анализа использовали параметрический t-критерий Стьюдента для зависимых и независимых выборок, в случае симметричности выборки. Из методов непараметрической статистики при выраженной асимметричности статистической выборки применялся парный критерий Манн-Уитни. Корреляционный анализ проводился при помощи статистических критериев Пирсона и Спирмена, многофакторный анализ с применением метода Байеса-Вальда-Гублера, предусматривающего последовательное сложение логарифмов отношений вероятностей. Полученные различия были признаны статистически достоверными при $p < 0,05$ (95% точности). Отдаленные результаты представлены посредством построения кривых по методике Каплана-Майера.

Концепция решения поставленных задач и достижения цели работы верная, характеризуется научной новизной. На основании ретроспективного анализа клинических данных определены показания к выбору метода локальной термодеструкции, объема хирургического вмешательства, проведен сравнительный анализ хирургических методов лечения с позиции

доказательной медицины у пациентов с метастазами колоректального рака в печени. На основании проведенного статистического анализа определены основные факторы риска ранних послеоперационных осложнений и неблагоприятной послеоперационной выживаемости в одно- и многофакторном анализе, разработаны математико-прогностические системы определения частоты развития ранних послеоперационных осложнений, а также неблагоприятной отдаленной выживаемости у пациентов с метастазами колоректального рака в печени.

Материал диссертации прошел многократную и детальную апробацию путем представления основных положений диссертации на всероссийских конференциях в виде устных докладов, снискавших большой интерес медицинской общественности. По материалам диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 6 статьи в научных журналах, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов. Опубликованные статьи полностью отражают результаты и основные положения диссертации.

Таким образом, основные положения, выводы и практические рекомендации диссертационного исследования Олифир А.А. основаны на тщательном анализе именно собственных данных, полученных автором, и их научное обоснование сомнений не вызывает.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов.

На основании результатов проведенного исследования автором разработана многофакторная математико-прогностическая система, учитывающая основные статистически значимые факторы развития ранних послеоперационных осложнений и неблагоприятной отдаленной выживаемости у пациентов с метастазами колоректального рака в печени, перенесших различные варианты локальной термодеструкции. Шкала по предварительным данным позволяет прогнозировать течение заболевания с точностью до 85-

90%. Результаты исследования могут служить теоретическим обоснованием индивидуальной лечебно-диагностической тактики при метастазах колоректального рака в печени.

Впервые определены показания к применению комбинированных методов термодеструкции при метастазах колоректального рака в печени, а также создана система прогноза осложнений при их использовании. Кроме того, диссертационная работа является основой для дальнейших научных исследований в области гепатобилиарной хирургии на базе онкологического отделения ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава РФ.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации.

Диссертация написана в классическом стиле, имеет традиционную структуру и состоит из введения, обзора литературы, характеристики методов исследования, описания ближайших и отдаленных результатов исследования в 3-ей и 4-ой главах, заключения, выводов, практических рекомендаций.

Список литературы включает 150 источников, в том числе 11 - отечественных и 139 – иностранных авторов. Текст иллюстрирован 26 рисунками и 29 таблицами.

Во введении обозначена актуальность темы исследования, научная новизна, практическая значимость. Также сформулированы цель, задачи и основные положения работы, выносимые на защиту. Настоящее исследование ставило целью улучшить результаты лечения пациентов с нерезектабельными метастазами колоректального рака в печени с использованием различных методов термодеструкции.

Задачи полностью раскрывают цель исследования. Чётко изложены научная новизна и практическая значимость диссертационной работы, положения, выносимые на защиту.

Теоретические положения и практические разработки по материалам диссертации отражены в публикациях. Научные работы, опубликованные автором по вопросам рассматриваемой проблемы, а также автореферат, отражают основное содержание диссертации и результаты проведённых исследований.

Первая глава посвящена аналитическому обзору литературы по рассматриваемой проблеме. Автор представляет современные данные об актуальности проблемы метастатического поражения печени колоректальным раком, диагностике и методам лечения, широко освещены все существующие методики локорегиональной терапии метастатического рака печени, в том числе и малоинвазивные. Обзор хорошо структурирован, изложен логично, написан хорошим языком. Анализ основных публикаций показывает, что тема представленного диссертационного исследования остаётся актуальной и на сегодняшний день.

Вторая глава посвящена характеристике больных и методов клинического исследования. Подробно описаны лабораторные и инструментальные методы исследования. В главе содержится клиническая характеристика 77 обследованных больных. Даны подробные технические описания используемых методов исследования. В главе чётко представлен дизайн диссертационной работы, описан комплекс использовавшихся методик хирургического лечения. Достоверность полученных результатов диссертант устанавливал на основании надёжных современных статистических критериев. Материалы главы свидетельствуют о достаточно высоком методологическом и методическом уровне работы, дают основания считать полученные результаты корректными с позиций доказательной медицины.

Третья глава посвящена результатам собственного исследования и их анализу. Глава изложена хорошим литературным и профессиональным языком. Данная глава посвящена обсуждению ближайших результатов применения различных методов локальной термодеструкции у пациентов с метастазами

колоректального рака в печени, а также выявления факторов риска ранних послеоперационных осложнений, разработана многофакторная математико-прогностическая система определения риска развития осложнений. Принципиальных замечаний по структуре изложенного материала нет.

Иллюстративный материал представлен на доступном уровне и хорошо отражает изложенные данные. Оценивая главу в целом, можно сказать, что автор на должном уровне описал полученные результаты, доказал их новизну и практическую значимость.

Четвертая глава посвящена анализу результатов собственного исследования. Глава изложена хорошим литературным и профессиональным языком. Данная глава посвящена анализу отдаленных результатов применения различных методов локальной термодеструкции у пациентов с метастазами колоректального рака в печени, а также выявлению факторов риска неблагоприятной послеоперационной отдаленной выживаемости. Автором разработана многофакторная математико-прогностическая система определения неблагоприятной послеоперационной выживаемости. Принципиальных замечаний по структуре изложенного материала нет. На основе этих данных выработан лечебный алгоритм, позволяющий определить показания к каждому методу.

Проведённая работа позволила Олифир А.А сформулировать 4 конкретных вывода, соответствующих цели и задачам диссертации, и 3 практические рекомендации, имеющие чёткую клиническую направленность. Представленные выводы и практические рекомендации обоснованы и достоверны, что обусловлено репрезентативностью обследованной выборки больных и использованием современных методов исследования и статистического анализа.

Автором на высоком научно-методическом уровне достигнута цель и решены поставленные задачи. Результаты исследования достоверны, выводы логично вытекают из содержания диссертации.

Представленная работа является законченным научным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований получены факты и впервые сформулированы научные положения, позволившие:

- разработать алгоритм, заключающийся в дифференцированном выборе варианта применения различных методов локальной термодеструкции без/в сочетании с резекционными вмешательствами на печени в зависимости от прогнозируемого неблагоприятного ближайшего и отдаленного результата лечения;

- выявить факторы риска развития ранних послеоперационных осложнений и неблагоприятной отдаленной выживаемости

Принципиальных замечаний к работе нет. Данные положения, несомненно, имеют научно-практическое значение, позволяют улучшить результаты хирургического лечения больных метастатическим раком печени.

Автореферат диссертации изложен на 24 страницах, написан в классическом стиле. Автореферат и опубликованные автором 7 научных работ (в т. ч. 6 в журналах, входящих в перечень ВАК российских рецензируемых научных журналов) полностью соответствуют положениям диссертации. Замечаний к автореферату нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Олифир Анны Александровны «Применение методов термодеструкции при нерезектабельных метастазах колоректального рака в печени» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи – оптимизации результатов лечения пациентов с

нерезектабельными метастазами колоректального рака в печени с использованием различных методов термодеструкции, имеющей важное значение для хирургов, что соответствует требованиям п. 9 «Положение о присуждении ученых степеней» утвержденное Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842 (в редакции постановления Правительства РФ от 20 марта 2021 года № 426 «О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации и признании утратившим силу постановления Правительства Российской Федерации от 26 мая 2020 года № 751»), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук по специальностям 3.1.9. Хирургия (медицинские науки) и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки), а ее автор – Олифир А.А. заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальностям 3.1.9. «Хирургия» (медицинские науки) и 3.1.6. «Онкология, лучевая терапия» (медицинские науки).

Заведующий кафедрой госпитальной хирургии №2 лечебного факультета
ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова" Минздрава России,
д.м.н., профессор

Шаповальянц С.Г.

Подпись д.м.н., профессора Шаповальянца С.Г. «ЗАВЕРЯЮ»:
Ученый секретарь ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова" Минздрава России
к.м.н., доцент



Демина О.М.

« 24 » июля 2023 г.