

О Т З Ы В

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Васильева Сергея Васильевича на диссертацию Панайотти Лидии Леонидовны на тему: «Непосредственные результаты выполнения D2 и D3 лимфодиссекций при хирургическом лечении рака ободочной кишки (рандомизированное проспективное исследование)», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.12 - онкология

Актуальность темы диссертации

Диссертация Л.Л. Панайотти посвящена вопросу выбора объема лимфодиссекции при хирургическом лечении рака ободочной кишки. Рак ободочной кишки занимает третье место в структуре онкологических заболеваний в России и мире. Также обращает на себя внимание тенденция к продолжающемуся увеличению заболеваемости. И наконец, актуальность изучаемой темы обусловлена тем, что основным методом лечения неметастатического рака ободочной кишки является хирургический, а поражение регионарных лимфатических узлов это важнейший фактор, определяющий адъювантную лечебную тактику и прогноз.

Согласно данным литературы расширение объема лимфодиссекции может положительно влиять на прогноз пациентов с опухолями ободочной кишки за счет повышения радикальности самой операции и улучшения качества послеоперационного стадирования. В то же время есть данные о повышении частоты интра- и послеоперационных осложнений, а также ухудшении функциональных результатов лечения после выполнения лимфодиссекции в объеме D3. Однако на сегодняшний день данные высокой степени доказательности о непосредственных и отдаленных результатах выполнения расширенной лимфодиссекции отсутствуют.

Указанные обстоятельства определяют высокую актуальность и практическую значимость рецензируемой работы.

Диссертация выполнена в соответствии с планом НИР научного отделения опухолей желудочно-кишечного тракта ФГБУ НМИЦ Онкологии им. Н.Н. Петрова.

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

Настоящая работа представляет собой проспективное рандомизированное исследование и основана на комплексном анализе клинического материала, достаточного для решения поставленных задач. Рецензируемая работа основана на результатах лечения проспективно включенных и рандомизированных 116 больных раком ободочной кишки, из которых 56 выполнена лимфодиссекция в объеме D2 и 60 – лимфодиссекция в объеме D3. На этапе скрининга пациенты обследованы в соответствии с национальными рекомендациями. Хирургическое лечение проводилось опытными хирургами в соответствии с принципами эмбрионально-ориентированной хирургии. В послеоперационном периоде проводилась регистрация всех отклонений от ожидаемого течения послеоперационного периода. Патоморфологическое исследование послеоперационного материала выполнялось в соответствии со стандартами и включало макро-, микроскопическое описание и оценку качества препарата.

В работе Л.Л. Панайотти выполнен подробный и всесторонний анализ до- и интраоперационных факторов, влияющих на восстановление пациентов после хирургического вмешательства, а основные параметры восстановления в послеоперационном периоде осложнения и результаты патоморфологического исследования рассмотрены и сопоставлены между группами сравнения.

Достаточный объем клинических наблюдений, высокий методический уровень исследования, корректное применение математических методов для

статистической обработки материала позволяет утверждать, что основные научные положения и выводы исследования являются обоснованными.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы

В рамках данной работы впервые произведено сравнение непосредственных результатов выполнения D2 и D3 лимфодиссекции в формате рандомизированного клинического исследования. С высоким уровнем доказательности показано, что различие между частотой послеоперационных осложнений после D2 и D3 лимфодиссекций статистически недостоверно. Также продемонстрирована выполнимость и интраоперационная безопасность расширенной лимфодиссекции. Описаны и проанализированы основные параметры восстановления пациентов в послеоперационном периоде, качество жизни и функциональные результаты после D2 и D3 лимфодиссекций.

Методический уровень работы достаточно высок. Выводы полностью вытекают из содержания диссертации и соответствуют ее задачам. Применение корректного математического аппарата и подтверждение основных положений работы результатами клинических наблюдений позволяют считать полученные диссертантом результаты достоверными и дают основание подтвердить наличие научной новизны в рецензируемой работе.

Научно-практическая значимость диссертационной работы

В рамках диссертационного исследования получены данные о выполнимости и интра- и послеоперационной безопасности выполнения D3 лимфодиссекции. Это может способствовать расширению применения D3 лимфодиссекции при операциях по поводу рака ободочной кишки. Также выяснено, что объем лимфодиссекции не влияет на течение послеоперационного периода. Эти данные могут быть использованы для

определения оптимального подхода к ведению пациентов после стандартных и расширенных лимфодиссекций. Кроме того результаты сравнения данных о длинах сосудистых ножек средней ободочной и нижней брыжеечной артерий говорят о наличии различий препаратов в зависимости от объема лимфодиссекции.

Таким образом данные о непосредственных результатах выполнения расширенной лимфодиссекции, полученные в рамках диссертационной работы, могут повлиять на тактику выбора объема хирургического лечения рака ободочной кишки.

Оценка структуры и содержания работы

Диссертационное исследование имеет традиционное построение и состоит введения, обзора литературы, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена грамотным научным языком, содержит информативные таблицы и рисунки.

Глава I «Обзор литературы» подразделена на восемь разделов в соответствии с основными аспектами рассматриваемой в работе проблемы. Подробно рассматриваются сведения о лимфогенном метастазировании рака ободочной кишки и тесно связанные с этим факторы прогноза и аспекты хирургического лечения: принципы тотальной мезоколонэктомии и возможные объемы лимфодиссекции. Автор справедливо подчеркивает необходимость терминологического и идеологического разделения понятий тотальной мезоколонэктомии (соблюдения принципов зональности и футлярности) и уровня лимфодиссекции (D2 и D3), что делает изложение логичным и понятным.

Обзор написан хорошим литературным языком, основывается на 10 отечественных и 184 иностранных литературных источниках и производит впечатление исчерпывающего.

В главе II «Материал и методы исследования» подробно изложен дизайн исследования, соответствующий поставленным задачам: сформулированы

критерии включения и исключения пациентов из исследования, указаны первичные и вторичные конечные точки. Также подробно описаны требования к выполнению оперативного вмешательства, рассмотрены закономерности лечения и наблюдения пациентов в послеоперационном периоде. На этапе создания дизайна, до включения в исследование первого больного, автором сформулирована основная гипотеза исследования, условия ее принятия и отклонения, пороговые значения и статистические методы анализа полученных данных. Данное обстоятельство выводит работу на очень высокий уровень с точки зрения планирования медицинского исследования.

В главе III «Результаты исследования» представлено подробное описание хода исследования. Приводятся данные о количестве скринированных и рандомизированных больных, рассматриваются демографические данные. Отдельно рассматриваются аспекты хирургического вмешательства, в том числе случаи, когда выполненный объем лимфодиссекции не соответствовал группе рандомизации. Приводятся данные как «intention-to-treat», так и «per protocol» анализов, что позволяет методологически верно оценить результаты и получить полное представление о различиях между стандартной и расширенной лимфодиссекцией в аспекте течения послеоперационного периода. Используемые статистические методы для оценки первичной и вторичных конечных точек разнообразны и соответствуют поставленным задачам и природе полученных данных. Статистический анализ проведен корректно и на высоком уровне.

В главе 4 «Обсуждение результатов исследования» полученные данные сравниваются с данными литературы. Производится критический анализ собственных результатов и оценка лимитирующих и вмешивающихся факторов. Также производится поиск возможных причин полученных различий. Обсуждаются и суммируются данные, указывающие на безопасность и выполнимость D3 лимфодиссекции. Отдельно обсуждается вопрос того, что расширенная лимфодиссекция не сопряжена с замедлением послеоперационного восстановления или ухудшением качества жизни

пациентов в сравнении со стандартным объемом лимфодиссекции. Также проводится критическая оценка выявленных различий между удаленными препаратами, автором формулируются возможные хирургические причины описанных различий. Полученные автором результаты согласуются с данными, полученными в других исследованиях, в то время как аналогичных по дизайну и уровню доказательности исследований в современной литературе нет.

Заключение всецело отражает основные положения диссертационной работы. В данном разделе автор подытоживает полученные в ходе диссертационного исследования данные.

Данные, полученные автором на достаточной по объему и репрезентативности выборке, являются актуальными и достоверными и позволяют считать, что материалы рецензируемой работы целесообразно использовать в программе обучения хирургов в системе последипломного образования.

Практические рекомендации конкретны и понятны.

Основные положения диссертационного исследования Л.Л. Панайотти представлены в 23 печатных работах, неоднократно представлялись на научных конференциях и конгрессах.

Автореферат адекватно отражает основное содержание диссертации.

Принципиальных замечаний по работе нет. Обнаруженные недочеты в оформлении диссертации не умоляют достоинств работы. Однако считаю необходимым задать автору следующие вопросы:

1. Исходя из полученных Вами данных расширение объема лимфодиссекции не приводит к увеличению частоты функциональных нарушений в послеоперационном периоде и не влияет на сроки восстановления пациентов. В то же время есть литературные данные, свидетельствующие об ухудшении функциональных результатов после

расширенных операций. Как Вы можете объяснить данное несоответствие ?

2. С чем с Вашей точки зрения связано то обстоятельство, что и по данным литературы, и согласно полученным Вами результатам расширение объема лимфодиссекции не приводит к статистически достоверному удалению большего, по сравнению со стандартным объемом операции, количества лимфатических узлов и не влияет на линейные размеры препарата кроме длины сосудистой ножки средней ободочной и нижней брыжеечной артерий?
3. На основании полученных результатов, Вы рекомендуете рутинное выполнение D3 лимфодиссекции в сочетании с тотальной мезоколонэктомией лапароскопическим доступом, даже несмотря на то, что оперативный доступ отдельно не исследовался. Чем аргументирована данная рекомендация?

Заключение

Диссертация Панайотти Лидии Леонидовны «Непосредственные результаты выполнения D2 и D3 лимфодиссекций при хирургическом лечении рака ободочной кишки (рандомизированное проспективное исследование)» является законченной научной квалификационной работой, в которой на основании проведенного автором исследования сформулированы актуальные для медицинской науки теоретические положения и практические рекомендации, характеризующие решение одной из основных проблем хирургии рака ободочной кишки – выбора необходимого и достаточного объема лимфодиссекции.

Вышеизложенное позволяет оценить диссертацию как полностью соответствующую критериям, установленным п.9 «Положения ВАК МО РФ о

порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 21.01. 2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Панайотти Л.Л., заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.12 – онкология.

Главный врач Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения "Городская больница №9",,

доктор медицинских наук,
профессор _____



Васильев С.В..

197110, Санкт-Петербург, Крестовский пр., дом 18, 8 (812) 409-29-32

Подпись профессора Васильева С.В. «Заверяю»

Инспектор отдела кадров

СПб ГБУЗ «Городская больница №9» _____



Калинина Г.А.

«04» сентября _____ 2020 г.