

**ОТЗЫВ** официального оппонента ведущего научного сотрудника онкологического отделения хирургических методов лечения N 7 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России д.м.н., профессора Котельникова А.Г. на диссертацию Горчуа Н.Р. «Лапароскопическая резекция печени в лечении больных с метастазами колоректального рака» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.17 – Хирургия и 14.01.12 – Онкология.

**Актуальность** исследования обусловлена чрезвычайно бурным развитием эндоскопических методов в хирургии рака органов пищеварения и, наряду с этим, противоречивыми оценками лапароскопического доступа в хирургии метастатического рака печени, особенно при выполнении так называемых обширных резекций печени.

**Высокая степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций** диссертации обусловлена проведенным метаанализом всех доступных данных мировой литературы за последние 10 лет, достаточным объемом собственных клинических наблюдений и современными методами статистического анализа результатов исследования.

#### **Достоверность полученных результатов и научная новизна**

Сравниваемые хирургические доступы – лапароскопический и открытый – при резекциях печени по поводу метастазов колоректального рака применены у 92 больных, что, наряду с метаанализом опубликованных данных и проведением современного статистического анализа, делает убедительными основные положения, выводы и рекомендации диссертации.

**Научная новизна** работы связана с определением показаний к лапароскопическому хирургическому доступу при планировании резекции печени по поводу метастазов рака толстой кишки.

#### **Значимость для науки и практики**

Сделан значительный шаг в сторону освоения возможностей лапароскопического доступа в хирургии рака печени. Показана его предпочтительная роль при выполнении так называемых экономных

резекций печени и принципиальная возможность использования этого доступа при выполнении гемигепатэктомии. Лапароскопический доступ к выполнению резекции печени различного объема, помимо ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н.Рыжих» Минздрава России, внедрён в практику ГБУЗ ГКБ № 67 им. Л.А.Ворохובה ДЗ г. Москвы.

### Анализ содержания и оформления диссертации

Работа выполнена в соответствии с требованиями ВАК РФ, изложена на 96 страницах, построена по классическому принципу и включает: введение, четыре главы, заключение, выводы, практические рекомендации, библиографический список.

Название диссертации лаконично, но не вполне точно отражает содержание работы. Вызывает возражения формулировка «Лапароскопическая резекция...». Нелишне заметить, что лапароскопия, как и торакокопия, всего лишь обеспечивает доступ к той или иной анатомической области. Далее осуществляется собственно операция, в данном случае – резекция печени. Причём, резекция печени по своим принципам, этапности и, в немалой степени, используемому инструментарию не зависит от доступа – открытого или лапароскопического. Поэтому точнее сказать: «Резекция печени из лапароскопического доступа...», хотя последняя формулировка длиннее. Это замечание в равной степени относится не только к названию диссертации, но и ко всей работе, где формулировка «лапароскопическая резекция», к сожалению, преобладает.

Во **введении** автор в излишне лаконичной форме обосновывает необходимость данного исследования. Обращает внимание, что к 2016г в мировой литературе уже сообщено о 9 тысячах оперированных на печени из лапароскопического доступа. При этом актуальность настоящего исследования не сформулирована. А между тем, актуальность данного исследования обусловлена следующими нерешёнными вопросами. Неясно, все ли сегменты печени могут быть оперированы из лапароскопического

доступа? Каковы возможность и показания к обширным резекциям печени из указанного доступа? Совершенно очевидно – можно не выделять подраздел «актуальность», но ясно отразить его во введении было необходимо. Цель и задачи исследования возражений не вызывают.

**I глава** диссертации – обзор литературы. Глава отражает некоторые общие положения резекционной хирургии печени и метаанализ исследований эффективности лапароскопического доступа при резекциях этого органа по поводу метастазов колоректального рака. Автор обращает внимание на тот факт, что к настоящему времени опыт использования лапароскопического доступа отражён в итогах согласительной конференции в Саутгемптоне (Великобритания) в 2017г и в результатах единственного рандомизированного исследования, представленного в 2018г. Заключение согласительной конференции и рандомизированного исследования следующее. Лапароскопический доступ не влияет на продолжительность операции, объем кровопотери, обуславливает меньший уровень осложнений, может быть альтернативой открытому доступу.

В главе содержится ряд спорных положений. Так, к недостаткам открытого доступа автор относит «повышенную травматичность, сопряжённую с риском осложнений». Разве лапароскопический доступ как-то меняет характер собственно резекции печени? Разве лапароскопический доступ обеспечивает атравматичность операции на печени и избавляет больного от риска осложнений?

Далее автор, ссылаясь на работу одного из корифеев отечественной хирургической гепатологии, явно преждевременно констатирует концепцию экономных атипичных резекций печени по поводу метастазов колоректального рака как предпочтительную и общепринятую. Здесь уместно напомнить: метастаз колоректального рака – злокачественная опухоль со свойственной для неё способностью к инвазивному росту, местной диссеминации по ходу соединительнотканых футляров сосудисто-секреторных элементов печени. В этой связи, радикальной резекцией печени

считается та, при которой удаляется анатомическая часть печени с сосудисто-секреторной ножкой, в бассейне которой расположена опухоль. Очевиден приоритет анатомической резекции! Это правило сформулировано более полувека назад и остаётся основополагающим в выборе типа и объема операции на печени по поводу злокачественной опухоли.

Более того, в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» достигнуты более высокие показатели выживаемости после гемигепатэктомии по поводу метастазов колоректального рака, которые могли бы быть радикально удалены в результате экономной резекции.

Конечно, при выборе объема операции необходимо учитывать вероятность осложнений. При обширных резекциях печени вероятность осложнений выше. Наконец, определённую роль в выборе вмешательства на печени играет финансово-экономическая составляющая – экономные операции дешевле. Всё вышесказанное, наряду с успехами лекарственного лечения больных метастатическим колоректальным раком, позволяет в настоящее время рассматривать так называемую экономную атипичную резекцию печени, где она возможна по анатомическим соображениям, как альтернативу гемигепатэктомии.

Особого внимания в I главе диссертации заслуживает метаанализ опубликованных за более чем десятилетний период данных, сравнивающих лапароскопический (813 больных) и открытый (1148 больных) доступ при резекциях печени по поводу метастазов колоректального рака. Прежде всего, автор констатирует важный факт: в группе лапароскопического доступа в среднем на один метастатический узел в печени меньше. Резекции печени из лапароскопического доступа были достоверно более продолжительными и сопровождались меньшей кровопотерей, меньшим уровнем послеоперационных осложнений, главным образом за счёт меньшей частоты желчных свищей, меньшей частотой R1-резекции, меньшей продолжительностью послеоперационного пребывания в стационаре. Заслугой автора является правильная интерпретация метаанализа: меньшая

кровопотеря, меньшая частота R1-резекций печени и, возможно, меньшая частота желчных свищей может быть следствием меньшего количества метастазов в печени.

**II глава** диссертации «Материалы и методы исследования».

В сравнительной оценке исходных демографических, патоморфологических и клинических характеристик двух групп больных, оперированных из лапароскопического и открытого доступа, автор показывает их однородность. Обращает внимание отсутствие в сравниваемых группах, по 46 человек каждая, достоверных различий в частоте патоморфологических факторов неблагоприятного прогноза: метастазов в регионарных лимфоузлах первичной опухоли, синхронных и множественных метастазов в печени. Обращает внимание также одинаковое количество метастазов в печени в сравниваемых группах. Принципиально важным является одинаковая частота поражения метастазами наиболее сложных для резекции из лапароскопического доступа сегментов печени в обеих группах: УII, УIII и УY-A.

У 39 % оперированных в лапароскопической группе и у 43 % в группе открытого доступа метастатическое поражение печени носило синхронный характер. Хирургическое лечение было разбито на два этапа. Между этапами проводилась многокурсовая химиотерапия. Правомочны вопросы. У какого количества больных с синхронными метастазами в печени указанные метастазы диагностированы в момент операции на толстой кишке? Почему больным раком толстой кишки с одновременно выявленными метастазами в печени не выполнялись симультанные операции? Преимущества симультанных операций доказаны! По всей видимости, двухэтапное хирургическое лечение по поводу первичной опухоли толстой кишки и метастазов в печени объясняется набором тематических больных – кандидатов на изолированную резекцию печени из лапароскопического доступа. В этой связи в дальнейшем представляется оправданной разработка темы: «Лапароскопический доступ при симультанных операциях по поводу

рака толстой кишки с метастазами в печени», которая вполне может быть оформлена в виде диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук.

Лечебный патоморфоз в удаленных метастазах – в случаях системной химиотерапии перед резекцией печени – осуществлён с помощью шкалы Mandard A. et al. Представленная шкала выглядит вполне приемлемой.

Принципиальным является демонстрация однородности сравниваемых групп по патоморфологическим характеристикам метастазов.

**III глава** диссертации «Непосредственные результаты лечения больных с метастазами колоректального рака в печени» является ключевой. Показано достоверно более продолжительное среднее время операции на печени из лапароскопического доступа: в группе лапароскопического доступа – 3 часа 48 минут, в группе открытого доступа – 3 часа 06 минут ( $p=0,017$ ). Как следует из данного раздела, действительное время операции из лапароскопического доступа ещё больше по причине закрытия кишечной стомы у 22 % оперированных. Операции в группе лапароскопического доступа сопровождались достоверно меньшей медианой кровопотери: 150 мл против 348 мл ( $p=0,000001$ ). Уровень осложнений в группе резекций печени из лапароскопического доступа – 26 %, что достоверно ниже уровня осложнений в контрольной группе – 52 % ( $p=0,02$ ).

Требует критического осмысления определение и структура послеоперационных осложнений, предложенные автором. Так, автор разделяет гематому и кровотечение в зоне резекции, руководствуясь методами купирования осложнений: в случае гематомы автор предлагает наблюдение и возможное пункционное дренирование, при «кровотечении в зоне резекции» – экстренную операцию. Все виды желчеистечения в зоне резекции автор разделяет на билому и желчные свищи. При биломе показано пункционное дренирование. Желчный свищ, по мнению автора, характеризуется поступлением желчи по ранее установленному дренажу. Такой принцип определения осложнений вызывает возражения. Ведь

независимо от особенностей купирования осложнения, его патогенетическая суть остаётся неизменной: гематома является проявлением кровотечения, биллома – проявлением желчеистечения в зоне операции на печени. Справедливости ради следует отметить, что в хирургической гепатологии преходящее желчеистечение – иногда довольно обильное – в зоне резекции, которое самостоятельно прекращается на 2-й или 3-й день послеоперационного периода без образования билломы, большинством хирургов не рассматривается как осложнение вообще.

Как видно из представленных данных о частоте отдельных осложнений, группа лапароскопического доступа демонстрирует достоверно меньшую частоту желчеистечения в зоне резекции печени: 11 % против 30 % ( $p=0,04$ ). Достоверных различий в частоте других послеоперационных осложнений не выявлено. Обращает внимание более высокая частота геморрагических осложнений в группе лапароскопического доступа: 17 % против 7 %, но без статистической достоверности различия. Именно в лапароскопической группе потребовалась повторная операция из лапароскопического доступа для достижения гемостаза у двух больных.

Нелишне отметить, что осложнения III класса по классификации Clavien-Dindo, несмотря на достоверно более высокий уровень всех осложнений и желчеистечения в контрольной группе, чаще встречались в исследуемой группе больных.

Медиана продолжительности пребывания на стационарной койке в послеоперационном периоде в группе лапароскопического доступа была достоверно меньше, чем в контрольной группе: 9,5 койко-дня против 14,5 койко-дня ( $p=000002$ ).

Интересным наблюдением явилось: во всех случаях дооперационной химиотерапии в опухолевых узлах определена слабая степень лечебного патоморфоза, несмотря на современные схемы, адекватный дозово-интервальный режим химиотерапии и малые размеры метастазов в печени.

Важнейшим, без преувеличения, разделом главы является раздел, посвященный сравнительной оценке непосредственных результатов операций в зависимости от объема резекции печени, выполненной из лапароскопического или открытого доступа. В каждой группе по 7 (15 %) гемигепатэктомий. Гемигепатэктомия из лапароскопического доступа – уникальный опыт. Более продолжительная операция: среднее время операции 4 часа 15 минут, что достоверно превышает продолжительность гемигепатэктомии из открытого доступа – 2 часа 43 минуты ( $p=0,002$ ). В группе экономных резекций печени из лапароскопического доступа средняя продолжительность операции также на 33 минуты выше, чем в открытой группе, но различия статистически недостоверны. Здесь важно помнить – у 22 % оперированных, как было сказано выше, экономные резекции в лапароскопической группе сочетались с закрытием кишечной стомы, и время закрытия стомы не включено в продолжительность операции. Очевидно – время экономной резекции печени в группе лапароскопического доступа больше и, скорее всего, достоверно превосходит продолжительность операции в группе открытого доступа.

При выполнении гемигепатэктомии из лапароскопического доступа медиана кровопотери не отличалась от аналогичного показателя в группе открытого доступа – по 400 мл. В то же время при выполнении экономной операции лапароскопический доступ сопровождался достоверно меньшей кровопотерей: 120 мл против 300 мл ( $p=0,0000001$ ).

Несмотря на достоверно более низкий уровень послеоперационных осложнений в группе гемигепатэктомии из лапароскопического доступа – 14 % против 86 % ( $p=0,03$ ), в частоте отдельных осложнений достоверных различий не обнаружено. Не отмечено статистически достоверной разницы в уровне осложнений после экономных резекций печени, выполненных из лапароскопического и открытого доступа – 28 % против 46 %. В группе исключительно экономных резекций печени лапароскопический доступ, по сравнению с открытым, сопровождался достоверно меньшей частотой



желчных свищей – 5 % против 26 % ( $p=0,02$ ), меньшей частотой антибиотикоассоциированного колита ( $p=0,01$ ). При этом, если сравнить частоту всех желчеистечений после экономных резекций печени, включая так называемые биломы в зоне резекции, то различия между сравниваемыми группами будут статистически недостоверны, хотя их частота в исследуемой группе все равно останется ниже. Также обращает внимание статистически недостоверное превалирование геморрагических осложнений при любых по объему резекциях печени, выполненных из лапароскопического доступа.

**Глава IV**, посвященная отдаленным результатам, свидетельствует об отсутствии локального рецидива в печени в группе лапароскопического доступа и одинаковых показателях безрецидивной выживаемости в обеих сравниваемых группах. В главе приведены два примера экономной резекции печени из лапароскопического доступа, после которой в одном наблюдении (резекция V сегмента) в отдаленные сроки удалось выполнить повторную экономную резекцию (резекция VIII сегмента) на стороне ранее выполненной операции, а в другом – после лапароскопической сегментэктомии VII с пересечением и прошиванием правой печёночной вены повторную операцию выполнить не удалось, поскольку больший из двух рецидивных узлов распространялся из правого парамедианного сектора печени на IV сегмент с вовлечением левой глиссоновой триады. Первый пример красноречиво свидетельствует о возможности повторной лапароскопической резекции печени. Второй пример демонстрирует возможность анатомической резекции печени в виде сегментэктомии из лапароскопического доступа. Причём, VII сегмент печени относится к «труднодоступным» сегментам для лапароскопического доступа. В этом смысле оба примера по-своему заслуживают положительной оценки. Однако оба примера также допустимо трактовать как изначально ошибочный выбор объема резекции печени. Правомочно предположить, что, выполнив изначально гемигепатэктомию справа, можно было бы вообще предотвратить рецидив заболевания в печени. Эти примеры, как минимум, обязывают не относиться безоговорочно

к экономной резекции печени при метастазах колоректального рака как безальтернативной операции.

В **заключении** диссертации автор обращает внимание на небольшое, но достоверно не различающееся количество анатомических экономных резекций в обеих сравниваемых группах. В группе лапароскопического доступа – 23 %, в группе открытого доступа – 28 % от всех экономных резекций печени. Этот факт свидетельствует о предпочтении экономных атипичных резекций, независимо от доступа операции, что, как было показано выше, не бесспорно.

**Выводы** диссертации полностью отражают результаты исследования, соответствуют поставленным задачам.

**Практические рекомендации** имеют убедительную доказательную основу и, очевидно, ещё больше будут востребованы в практическом здравоохранении.

Главным итогом исследования явилась убедительная демонстрация лапароскопического доступа при выполнении экономной резекции печени как обеспечивающего приемлемую продолжительность операции, достоверно меньшую кровопотерю и скорейшую реабилитацию больного. Это позволит шире использовать указанный доступ для выполнения экономных резекций печени. Гемигепатэктомия из лапароскопического доступа продемонстрировала свою принципиальную выполнимость с меньшим уровнем осложнений, по сравнению с открытым доступом.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Торчуа Нины Рафаэлевны «Лапароскопическая резекция печени в лечении больных с метастазами колоректального рака», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.17 – хирургия и 14.01.12 – онкология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи – улучшение результатов лечения больных с

метастазами колоректального рака в печени на основе комплексной оценки возможностей лапароскопического доступа при выполнении как экономных, так и обширных резекций печени, что имеет существенное значение для хирургии и клинической онкологии. Актуальность проблемы, значительный объём исследований, их современный методологический и технический уровень, принципиальная новизна и их высокая научно-практическая значимость соответствуют требованиям п. 9 Положения о присуждении учёных степеней, утверждённого Постановлением Правительства РФ «О порядке присуждения учёных степеней» № 842 от 24.09.2013 г., (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016г. № 335 и от 02.08.2016г. № 748), предъявляемым к диссертационным работам на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.17 – хирургия и 14.01.12 – онкология.

Официальный оппонент ведущий научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения N 7 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (115478, г. Москва, Каширское ш., д.24), д.м.н.(14.01.12 – онкология), профессор

Котельников Алексей Геннадьевич

Подпись профессора А.Г. Котельникова заверяю.  
Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России кандидат медицинских наук

Кубасова Ирина Юрьевна

Адрес: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, дом 24  
тел: 8-499-324-11-14, mail: kanc@onc.ru.

11.02.2021