

## О Т З Ы В

официального оппонента доктора медицинских наук Расулова Арсена Османовича 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

Диссертационное исследование Панайотти Л.Л. посвящено одной из актуальных проблем современной колоректальной хирургии: выбору оптимального объема лимфодиссекции при операциях по поводу рака ободочной кишки. На сегодняшний день определение необходимого и достаточного объема лимфодиссекции при раке ободочной кишки является актуальным, но нерешенным вопросом. Литературные данные свидетельствуют о возможном преимуществе удаления центральных лимфатических узлов при выполнении резекции ободочной кишки по поводу рака за счет удаления метастатически пораженных узлов и лучшего стадирования опухолевого процесса. Однако, преимущества D3 лимфодиссекции показаны в рамках одноцентровых нерандомизированных исследований и не могут в настоящее время считаться убедительно доказанными. Кроме того, расширенная лимфодиссекция является технически более сложной операцией, ее выполнение потенциально может быть связано с большим, по сравнению со стандартным объемом, числом интра- и послеоперационных осложнений, но данных высокой степени доказательности о непосредственных результатах выполнения D3 лимфодиссекции в сравнении с D2 в настоящее время нет.

Получение данных высокой степени доказательности о безопасности и выполнимости расширенных лимфодиссекций при операциях по поводу рака ободочной кишки является важнейшим событием, которое предопределит

более широкое внедрение или отказ от D3 лимфодиссекции при раке ободочной кишки.

Исходя из перечисленных обстоятельств, сформулированные автором цель и задачи исследования следует признать актуальными и направленными на решение важных клинических проблем, а данные, полученные в результате рандомизированного исследования, позволяют впервые и с высокой степенью доказательности определить безопасность расширения объема лимфодиссекции.

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**

Данная работа представляет собой одноцентровое рандомизированное исследование, включившее 116 пациентов. Критерии включения и исключения логичны и целесообразны, позволили создать две идентичные группы пациентов, отражающие реальную повседневную хирургическую практику лечения рака ободочной кишки. Рандомизированный характер исследования позволил получить данные высокой степени доказательности (уровень 1b).

Дизайн исследования полностью соответствует поставленной цели и задачам. Произведен анализ наиболее важных непосредственных результатов выполнения D3 лимфодиссекции: интра- и послеоперационных осложнений, технической выполнимости операций, данных патоморфологического исследования и качества жизни больных, – что позволило автору комплексно оценить безопасность расширения объема лимфодиссекции. Из полученных результатов логично вытекают выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации.

Объем клинических наблюдений, высокий методический уровень исследования, корректное применение математических методов для статистической обработки материала позволяют утверждать, что основные научные положения и выводы исследования являются вполне достоверными и обоснованными.

Диссертационное исследование Л.Л. Панайотти характеризуется системным подходом к изучаемой проблеме. Научный поиск построен логично. Методический уровень работы достаточно высок.

### **Научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы**

Впервые изучение непосредственных результатов D2 и D3 лимфодиссекции при раке ободочной кишки произведено в формате рандомизированного проспективного исследования. Автором установлено, что увеличение числа послеоперационных осложнений вследствие расширения объема лимфодиссекции не превосходит predetermined пороговое значение. Описаны возможные интраоперационные осложнения, продемонстрирована высокая техническая выполнимость расширенного объема диссекции, не выявлено различий в параметрах активизации и восстановления пациентов в послеоперационном периоде. Показаны различия в объективных морфометрических параметрах удаленных препаратов, отражающие различие хирургической техники при выполнении D2 и D3 лимфодиссекции.

На основании комплексной оценки непосредственных результатов выполнения D3 лимфодиссекции сделан вывод о ее безопасности.

Вышеуказанное дает основание подтвердить наличие научной новизны в рецензируемой работе.

### **Научно-практическая значимость диссертационной работы**

Полученные в диссертационном исследовании данные о выполнимости, интра- и послеоперационной безопасности выполнения расширенной лимфодиссекции могут способствовать расширению применения D3 лимфодиссекции.

Данные об отсутствии различий в течении послеоперационного периода позволят определить оптимальный подход к ведению пациентов после расширенных лимфодиссекций.

Результаты анализа морфологических данных о различии длин сосудистых ножек для средней ободочной и нижней брыжеечной артерий свидетельствуют о технических различиях в обработке сосудов в зависимости от объема лимфодиссекции.

Полученные данные о результатах выполнения расширенной лимфодиссекции могут повлиять на выбор оптимального объема хирургической операции в рутинной практике онкохирургов.

### **Оценка структуры и содержания работы**

Представленная диссертация оформлена по традиционному плану и включает введение, обзор литературы, 4 главы, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Объем диссертации: 160 страниц с 29 таблицами и 8 рисунками, наглядно представляющими результаты исследования. Список литературы составлен из 10 отечественных и 184 иностранных работ.

Глава 1 «Обзор литературы» организована в семь разделов в соответствии с основными аспектами рассматриваемой в работе проблемы. Автор логично переходит от взглядов на принципы лимфогенного распространения опухоли, к определению объемов хирургического лечения (принципам тотальной мезоколонэктомии и определению объема лимфодиссекции), представляет имеющиеся в литературе данные о результатах выполнения различных по объему вмешательств и в последнем разделе формулирует актуальные и нерешенные вопросы. Особенно стоит

отметить терминологическое и идеологическое разделение автором понятий тотальной мезоколонэктомии уровня лимфодиссекции, что делает изложение логичным и понятным.

Сопоставляя различные литературные данные, автор анализирует преимущества и недостатки проведенных исследований, критически сопоставляет имеющиеся данные, обобщая наиболее важные нерешенные вопросы в последнем разделе.

В главе 2 «Материал и методы исследования» описаны критерии включения и исключения пациентов из исследования. Подробно описан дизайн исследования, который в полной мере соответствует поставленным задачам. Указаны первичные и вторичные конечные точки. Произведено подробное описание требований к выполнению оперативного вмешательства и лечению пациентов в послеоперационном периоде. Отдельно стоит отметить высокий уровень статистической обработки данных – автором указана основная гипотеза исследования, условия ее принятия; еще до получения результатов исследования были predeterminedены пороговые значения и статистические методы анализа полученных данных, что выводит работу на очень высокий уровень с точки зрения планирования медицинского исследования.

В главе 3 «Результаты исследования» представлены подробные данные о ходе проведения исследования, количестве скринированных и рандомизированных больных, распределении пациентов по выполненным вмешательствам, подробно описаны случаи, когда выполненный объем лимфодиссекции не соответствовал группе рандомизации.

Проведен intention-to-treat и per protocol анализы полученных данных, что позволяет методологически верно оценить полученные результаты. Использованные статистические методы для оценки первичной и вторичных конечных точек разнообразны и соответствуют поставленным задачам и природе полученных данных. Обращает на себя внимание высокий уровень проведенного статистического анализа.

В главе 4 «Обсуждение результатов исследования» полученные автором сведения сопоставлены с данными литературы. Произведена критическая оценка собственных результатов, произведен поиск возможных причин полученных различий. Продемонстрировано, что D3 лимфодиссекция является безопасной и выполнимой, не сопряжена с замедлением послеоперационного восстановления или ухудшением качества жизни пациентов. Выявленные морфологические различия тщательно проанализированы автором; сформулированы возможные хирургические причины таких различий. Полученные автором данные в целом согласуются с отдельными результатами других исследований, в то время как аналогичных по дизайну и уровню доказательности исследований в современной литературе не представлено.

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

Актуальность и достоверность полученных автором данных на достаточной по объему и репрезентативности выборке, 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. Однако, считаю необходимым задать автору следующие вопросы:

1. Учитывая низкую частоту поражения центрального лимфатического коллектора (уровень D3) в 1,7%, отсутствие различий в количестве удаляемых лимфатических узлов и частоте pN+, складывается впечатление,

что расширенный объем лимфодиссекции, несмотря на безопасность, является излишним. Можно ли рассматривать данное обстоятельство как относительное противопоказание для рутинного выполнения расширенной лимфодиссекции по поводу опухолей ободочной кишки?

2. В рамках проведенной работы обнаружены статистически значимые и объясняемые техникой оперативного вмешательства различия в длине сосудистых ножек средней ободочной и нижней брыжеечной артерий в зависимости от объема лимфодиссекции. Однако различий в количестве удаленных и частоте обнаружения метастатических лимфатических узлов не описано. Как вы можете объяснить данное обстоятельство?

3. При анализе структуры послеоперационных осложнений обращает на себя внимание увеличение количества осложнений Clavien-Dindo 1 после выполнения расширенной лимфодиссекции. Данное различие статистически достоверно только для резекции сигмовидной кишки, но складывается впечатление, что с увеличением объема выборки оно может распространиться на всю группу D3 лимфодиссекции. С чем может быть связана данная закономерность?

### **Заключение**

Рецензируемая 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 проведенных автором исследований представлены важные для медицинской науки теоретические положения и практические рекомендации, отражающие решение актуальной задачи – определение безопасности выполнения D3 лимфодиссекции при раке ободочной кишки.

Работа выполнена на высоком методическом уровне, имеет существенное теоретическое и практическое значение. По актуальности, методическому уровню, научной новизне и практической значимости

диссертация Панайотти Л.Л. «Непосредственные результаты выполнения D2 и D3 лимфодиссекций при хирургическом лечении рака ободочной кишки (рандомизированное проспективное исследование)» полностью соответствует 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 ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Панайотти Л.Л., заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.12 – онкология.

Согласен на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России №662 от 01.06.2015 г.), необходимых для работы диссертационных советов.

Руководитель группы малоинвазивной газовой хирургии  
отдела общей и реконструктивной урологии  
НИИ урологии и интервенционной радиологии  
им. Н.А. Лопаткина - филиала ФГБУ  
«НМИЦ радиологии» Минздрава России,  
доктор медицинских наук  
(шифр специальности 14.01.12 – онкология)



Расулов А.О.

Подпись д.м.н. Расулова А.О. «Заверяю»  
Ученый секретарь НИИ урологии и  
интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина  
- филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»  
Минздрава России, к.м.н.

Никушина А.А.

04.09.2020г

#### Контактная информация:

Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина - филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Адрес: 105425, Москва, ул. Парковая 3-я, 51, стр. 4.  
тел. +7 (499) 110-40-67, e-mail: call@niiuro.ru.