

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук, члена-корреспондента РАН, главного врача онкологического центра «Лапино-2», заведующего торакоабдоминальным отделением Давыдова Михаила Михайловича на диссертационную работу Грачалова Антона Владимировича на тему «Виртуальное планирование операций при осложнённых формах рака кардиоэзофагеального перехода», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.9. Хирургия, 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

### **Актуальность работы**

Рак желудка и пищеводно-желудочного перехода остаётся актуальной проблемой хирургов и онкологов Российской Федерации, занимая третье место в структуре онкологической смертности.

Несмотря на прогресс в уменьшении заболеваемости, частота выявления рака на поздних стадиях, включая осложненные формы, остается высокой, что напрямую коррелирует с плохим прогнозом и высокой летальностью в течение первых пяти лет.

Анализ современной зарубежной литературы демонстрирует растущий интерес к применению новейших компьютерных технологий, таких как трехмерное моделирование и интраоперационная навигация при хирургическом лечении рака желудка. Однако, несмотря на активное развитие данного направления, вопросы виртуального планирования операций именно при осложненных формах рака желудка и пищеводно-желудочного перехода (ПЖП) остаются малоизученными, и посвященных им публикаций в мировой литературе крайне мало.

Перспективным направлением является виртуальное 3D-моделирование опухолевого процесса на основе данных компьютерной томографии. Данная технология уже нашла применение в онкоурологии, торакальной хирургии и панкреатологии. Центральное место в таком

моделировании занимает реконструкция ангиоархитектоники, поскольку сосуды служат основным ориентиром при выполнении лимфодиссекции

В связи с вышеизложенным, актуальность темы диссертационного исследования Грачалова Антона Владимировича, целью которого является улучшение результатов хирургического лечения пациентов с осложнёнными формами рака пищеводно-желудочного перехода за счёт использования компьютерных технологий и трёхмерной визуализации, не подлежит сомнению.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе**

Выбор четкой цели, задач и методов исследования на стадии планирования работы, создание дизайна исследования с конкретными отправными и конечными точками способствовали получению результатов, научных положений, выводов и рекомендаций с высокой степенью обоснованности. Автором выполнена большая работа по анализу клинических данных 100 пациентов с осложнённым местнораспространённым раком дистального отдела желудка. Научные положения, выводы и практические рекомендации хорошо аргументированы, обоснованы, подкреплены результатами статистического анализа. Выводы диссертационной работы полностью соответствуют цели и задачам исследования, вытекают из основных положений, отстаиваемых автором. По результатам исследования выработаны значимые практические рекомендации.

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

Достоверность результатов обусловлена достаточным объёмом первичного материала, использованием современных статистических методов исследования при обработке и анализе базы данных. Целостность и объём материала обосновывают выводы, вытекающие из полученных результатов и отвечающих на поставленные в диссертации задачи.

Научная новизна диссертационного исследования не вызывает сомнений. Автором глубоко проанализированы непосредственные и отдалённые результаты хирургического лечения пациентов с осложнёнными формами рака пищеводно-желудочного перехода.

Автором продемонстрированы преимущества виртуального планирования с точки зрения течения раннего послеоперационного периода и отдаленных результатов.

Определены основные факторы, отрицательно влияющие на прогноз 2-х летней выживаемости.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов.**

#### **Внедрение результатов исследования в практику**

Основные научные выводы и практические рекомендации диссертационной работы внедрены в клиническую практику и применяются в клинике факультетской хирургии №2 Университетской Клинической больницы №4 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Результаты диссертационного исследования могут быть использованы в научно-педагогической работе при освоении дисциплин «Хирургия», «Онкология», преподаваемых студентам, ординаторам, аспирантам.

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Представленная диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.9. Хирургия (п. 3 «Обобщение интернационального опыта в отдельных странах, разных хирургических школ и отдельных хирургов»; п. 4 «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику»; п. 6 «Экспериментальная и клиническая разработка современных высокотехнологичных методов хирургического лечения, в том числе эндоскопических и роботических») и паспорту специальности 3.1.6.

Онкология, лучевая терапия (п. 4 «Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии, направленных на лечение онкологических заболеваний).

### **Полнота публикации результатов исследования**

По материалам диссертационного исследования опубликовано 8 работ, в том числе 2 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, одна из которых клинический случай; 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных; 4 иные публикации по теме научного диссертационного исследования, 2 из которых в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus и 2 в журнале из Перечня ВАК при Минобрнауки России; 1 публикация в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 1 зарубежная конференция).

### **Структура и содержание диссертации**

Диссертация изложена на 142 страницах компьютерного текста и состоит из введения, 5 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, методология создания трёхмерных реконструкций, непосредственные и отдалённые результаты хирургического лечения), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Работа содержит 26 таблиц, иллюстрирована 45 рисунками и 6 диаграммами. Список литературы содержит 90 библиографических источников, из которых 23 отечественных и 67 зарубежных. Введение в полной мере отражает актуальность работы и содержит все необходимые для данного раздела диссертации положения.

Цель и задачи исследования сформулированы на основании детального анализа отечественной и иностранной литературы. Поставленные задачи являются четко сформулированными, последовательными, взаимосвязанными и соответствуют цели исследования. Положения, выносимые на защиту, демонстрируют научную новизну и ценность исследования.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» представлен дизайн исследования, в основе которого лежит анализ ретроспективной и проспективной когорты пациентов (всего 100 человек: 38 — в группе с 3D-планированием, 62 — в группе сравнения). Подробно описаны основные клинические характеристики пациентов (возраст, пол, индекс массы тела, статус ASA, стадия заболевания по системе TNM, объем предоперационной химиотерапии), а также технические аспекты выполненных хирургических вмешательств, включая проксимальные резекции желудка, лапароскопические и открытые гастрэктомии, торако-лапароскопические экстирпации пищевода и трансхиатальные экстирпации. Продемонстрированы современные методы статистической обработки данных (критерии Манна-Уитни,  $\chi^2$ , логистическая регрессия, регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса, кривые Каплана-Майера). Используемые статистические методы являются достаточными, соответствуют цели и задачам исследования и говорят о его высоком качестве.

Третья глава посвящена методологии виртуального 3D-планирования. В ней подробно описана пошаговая методика сегментации данных МСКТ с использованием программы 3D Slicer, включая пороговую бинаризацию, метод «Grow from seeds», реконструкцию чревно-брыжеечного бассейна и системы воротной вены. Представлены примеры 3D-моделей с цветовым кодированием зон опухолевой инвазии, лимфатических коллекторов и аберрантных сосудов.

В четвертой главе «Непосредственные результаты хирургического лечения» проведён сравнительный анализ интраоперационных (длительность операции, объем кровопотери) и ранних послеоперационных показателей (сроки активизации, начала энтерального питания, потребность в анальгезии, длительность госпитализации). Выполнена оценка частоты и структуры послеоперационных осложнений по классификации Clavien-Dindo, а также анализ онкологических результатов (частота R0/R1-резекций, количество

удаленных лимфоузлов, лимфоваскулярная и периневральная инвазия, наличие свободных опухолевых клеток в клетчатке).

В разделе «Отдаленные результаты хирургического лечения» (следует за Главой 4) представлен анализ общей выживаемости (ОВ) по методу Каплана-Майера в общей группе, а также сравнительный анализ выживаемости в зависимости от применения 3D-планирования, наличия отдаленных метастазов (M1), статуса ASA, схемы периоперационной химиотерапии (FLOT vs FOLFOX/XELOX), объема оперативного вмешательства и хирургического доступа (лапароскопический vs открытый). С помощью многофакторного регрессионного анализа Кокса выявлено, что применение 3D-планирования является независимым фактором благоприятного прогноза, снижая риск смерти на 52,2% (HR 0,478; 95% ДИ 0,242–0,948;  $p=0,034$ ) после коррекции на возраст, ИМТ, стадию, объем операции, лимфодиссекцию, неоадьювантную терапию и физический статус ASA. Также установлено, что максимальную пользу от 3D-технологий получают пациенты с тяжелой коморбидностью ( $ASA \geq 3$ ), у которых риск смерти снижается на 72% (HR 0,280; 95% ДИ 0,094–0,837;  $p=0,023$ ).

Глава «Заключение» написана в аналитическом стиле и представлена обобщёнными результатами соответствующих частей работы, которые сопоставлены с актуальными данными мировой литературы (Kinoshita, Mauro, Sakamoto и др.). Обсуждение ограничений исследования (несбалансированность групп по частоте периоперационной химиотерапии, ретроспективный компонент дизайна) подтверждает обоснованность и научно-практическую ценность данной работы.

Выводы и практические рекомендации написаны содержательно, лаконичны и полностью отражают теоретические и практические достижения работы. Выводы соответствуют поставленным цели и задачам, а практические рекомендации представляют собой конкретный пошаговый алгоритм, пригодный для внедрения в работу онкологических отделений.

### **Соответствие автореферата основным положениям диссертации**

Содержание и структура автореферата соответствует требованиям ГОСТ, автореферат полностью отражает содержание диссертационного исследования и включает в себя актуальность темы диссертации, ее цель, задачи, научную новизну, практическую значимость, выносимых на защиту положений, основное содержание глав, выводы и практические рекомендации.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертация оформлена в полном соответствии с требованиями ГОСТ. Диссертационная работа написана в классическом стиле, хорошим литературным языком. Качественные иллюстрации и таблицы значительно улучшают восприятие материалов работы. Вместе с тем, при изучении работы выявлены незначительные опечатки и неточности, которые, не лишают диссертацию несомненных достоинств и не снижают положительной оценки диссертационной работы в целом.

### **Заключение:**

Таким образом, диссертационная работа Грачалова Антона Владимировича на тему «Виртуальное планирование операций при осложнённых формах рака кардиоэзофагеального перехода» на соискание учёной степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, имеющей существенное значение для хирургии и онкологии, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении учёных степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова