

## **Отзыв**

**официального оппонента член-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Гранова Дмитрия Анатольевича на диссертацию Жарикова Юрия Олеговича «Биомолекулярные аспекты хирургического лечения больных с опухолями проксимальных желчных протоков», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17- хирургия.**

### **Актуальность выполненного исследования**

В последнее время отмечается увеличение числа больных с опухолями проксимальных желчных протоков. Ежегодно неуклонно растет количество выполняемых расширенных резекций печени, комбинированных вмешательств, совершенствуются методы комплексной терапии опухоли Клатскина. В то же время ряд вопросов, касающихся прогнозирования выживаемости после операции при этом заболевании, остаются еще нерешенными.

Несмотря на большое количество публикаций, недостаточно внимания уделяется применению молекулярно-биологических факторов опухоли Клатскина в клинической практике для прогноза исхода течения заболевания. Кроме того, выявляемые биомолекулярные факторы не рассматриваются в комплексе с клинико-морфологическими характеристиками опухоли. Имеющиеся прогностические шкалы используются достаточно редко, имеют незначительную практическую ценность.

В связи с этим анализ результатов хирургического лечения больных с опухолями проксимальных желчных протоков и изучение биомолекулярных факторов прогноза течения заболевания наряду с клинико-морфологическими характеристиками, а также разработка новых способов прогнозирования, на которых основано диссертационное исследование Жарикова Юрия Олеговича являются, несомненно, актуальными. Цель и задачи исследования поставлены правильно, не вызывают возражений, а данная работа представляет собой значительный интерес как с научной, так и с практической точки зрения.

### **Новизна исследования и достоверность представленных результатов**

На основании анализа клинических и патоморфологических данных, а также данных иммуногистохимического исследования автором была дана оценка роли клинико-морфологических факторов опухоли при прогнозировании выживаемости у больных с опухолью Клатскина. Кроме



того уточнена зависимость продолжительности жизни оперированных больных от клиничко-морфологических параметров опухоли. Автором, на основании полученных данных, разработана многофакторная шкала прогнозирования общей выживаемости при воротной холангиокарциноме. В ходе диссертационного исследования Жариков Ю.О. также провел оценку молекулярных маркеров СК7, СК20, N-cadherin, Ki-67, Muc 1, 2, 5AC и 6 в комплексе с клиничко-морфологическими параметрами воротной холангиокарциномы при прогнозировании выживаемости после хирургического лечения. Автор показал и обосновал, что при прогнозировании течения воротной холангиокарциномы после хирургического лечения необходимо определять клиничко-морфологические факторы опухоли с учетом биомолекулярного маркера N-cadherin, отражающего степень выраженности эпителиально-мезенхимального перехода.

Достоверность результатов, выводов и практических рекомендаций основана на применении современных методов диагностики и лечения рассматриваемого онкологического заболевания. Использованы клинические данные 36 пациентов, находившихся на обследовании и лечении по поводу воротной холангиокарциномы за период с 2011 по 2015 гг. Полученные данные обработаны с применением современных методов статистического анализа.

### **Научно-практическая значимость полученных результатов**

На основании комплексного анализа отдаленных результатов хирургического лечения больных опухолью Клатскина автор выделил прогностически значимые факторы опухоли, определяющие течение заболевания после проведения хирургического лечения. Выявлены факторы, которые статистически достоверно влияют на исход заболевания. Изучены биологические особенности опухоли и обоснована целесообразность использования молекулярных маркеров в прогностических шкалах. Автором указана связь между показателями выживаемости пациентов с опухолью Клатскина и выявленными биомолекулярными особенностями опухоли у данной группы больных.

Новым подходом в проведении индивидуального прогноза отдаленных результатов является разработанный балльный способ прогнозирования отдаленной выживаемости с позиции значимости факторов риска.

Научная новизна и практическая значимость диссертационной работы Жарикова Ю.О. не вызывают сомнений и определяются вытекающими из результатов выводами и практическими рекомендациями.



## Оценка диссертационной работы

Диссертационная работа Жарикова Ю.О. написана классическим стилем, объемом 116 страниц машинописного текста. Состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа содержит 24 рисунка и 17 таблиц. Список литературы содержит 138 источников.

Актуальность исследования, цель и задачи обоснованы. Научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, личный вклад автора отражены во введении. Положения, выносимые на защиту, отражают суть исследования.

Глава I содержит обзор литературы, который показывает умение автора хорошо анализировать отечественную и иностранную литературу. Глава в полном объеме освещает изучаемую проблему комплексного лечения опухоли Клатскина. На современном уровне отражены все аспекты хирургического лечения, адъювантной химио- и лучевой терапии, внутрипротоковой фотодинамической терапии, молекулярной биологии воротной холангиокарциномы, а также способы прогнозирования выживаемости. Представлены различные взгляды на существующие вопросы в этой области. Из обзора литературы становится, очевидно, что данная проблема требует дальнейшего исследования. Стиль изложения удобен для восприятия материала.

В главе II подробно изложена клиническая характеристика пациентов и методов исследования. Хотя в данной главе инструментальные методы описаны кратко, она, тем не менее, содержит детальную характеристику больных, включенных в исследование, а также варианты выполненных операций. Приведенные таблицы наглядно отражают структуру исследуемого материала, после которых следует четкое и лаконичное их описание. В зависимости от степени радикальности операции резекции печени разделены на соответствующие варианты с учетом классификации Международного противоракового союза. Отдельно автор остановился на вопросе хирургического лечения больных с IV типом распространения опухоли согласно классификации Bismuth-Corlette. Подробно описан иммуногистохимический анализ молекулярных маркеров. Для статистического анализа использованы современные способы обработки полученных результатов.

Глава III посвящена изучению роли клинико-морфологических параметров опухоли при построении индивидуального прогноза течения заболевания после проведенного хирургического лечения. Автор достаточно



полно и подробно анализирует наиболее значимые в настоящее время клиничко-патологические критерии, влияющие на прогноз заболевания. Многофакторная, углубленная статистическая обработка материала позволила автору установить, что степень дифференцировки клеток опухоли и выполнение резекции хвостатой доли печени являются критериями, достоверно влияющими на отдаленный прогноз течения заболевания, в то время как остальные факторы имеют значение только при выборе и выполнении самой операции. Заслуживает внимание тот факт, что выживаемость не коррелирует с локальным распространением опухоли и резекцией магистральных сосудов печени, а связана с радикальностью выполняемой резекции, т.е. когда отсутствуют макро- и микроскопические данные за резидуальную опухоль. В этой связи возникает вопрос, проводилась ли пациентам неoadьювантная химиотерапия, и, если -да, как она влияла на отдаленный результат.

Глава IV связана с описанием построения индивидуального прогноза течения заболевания и выживаемости пациентов после операции и занимает одно из главных мест в выполненной работе. Основой в данной главе является детальный анализ молекулярно-биологических факторов, связанных с прогнозом выживаемости. Так, впервые для выявления корреляционных связей между исходом заболевания и уровнем экспрессии молекулярных факторов с учетом комплексной оценки клиничко-морфологических параметров опухоли у больных с воротной холангиокарциномой проведено иммуногистохимическое исследование. Достаточно четко показано, что факторы, характеризующие эпителиально-мезенхимальный переход, являются определяющими при исходе заболевания.

Новым подходом в определении индивидуального прогноза течения заболевания является разработанный балльный способ прогнозирования отдаленной выживаемости с позиции значимости факторов риска. Предложенный вариант прогнозирования позволяет определять прогноз при различных клиничко-морфологических ситуациях. Способы расчета дают возможность оценить адекватность проведенного хирургического лечения, а также индивидуально определять необходимость проведения диагностических и лечебных мероприятий после операции. Также автор дает теоретические предпосылки для более достоверного изучения результатов комплексного лечения опухоли Клатскина при проведении дальнейших проспективных рандомизированных исследований. После хирургического лечения целесообразно стратифицировать пациентов на группы с учетом полученного на основании клиничко-морфологических и молекулярных факторов индивидуального прогноза течения заболевания.



В этой главе достаточно подробно и четко, с использованием таблиц, описаны варианты прогнозирования течения заболевания в отдаленном периоде. В одной из подглав демонстрируются клинические примеры комплексной терапии и прогноза, что, несомненно, делает результаты исследования наглядными и ясными для хирурга, который будет применять их в своей практике.

Заключение написано хорошим стилем. В нем приводятся современные достижения и недостатки существующей задачи, вновь анализируются вопросы, связанные с подходами к хирургическому лечению опухоли Клатскина и его месту в комплексном лечении больных этой группы. Даются объяснения полученным результатам с позиций анализа структуры имеющегося клинического материала и биологических особенностей опухоли. В конце заключения лаконично резюмируются все основные моменты диссертационной работы.

Выводы соответствуют задачам исследования, обоснованы содержанием работы. Практические рекомендации конкретны и отражают полученные результаты.

По теме диссертационной работы опубликованы 13 научных работ, в том числе 6 статей в журналах, рекомендуемых ВАК, и 7 тезисов в отечественной и зарубежной печати; публикации полностью отражают содержание выполненной работы.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Имеется ряд вопросов и замечаний, имеющих дискуссионный характер. С чем автор связывает высокие показатели маркера Ki-67 во всех группах пациентов с холангиокарциномами? При демонстрации кривых актуариальной выживаемости в относительно малых группах больных представляется желательным показывать показатель медианы.

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

Автореферат построен по традиционной схеме, полностью отражает структуру и основные положения диссертации. Форма изложения, представленные таблицы и графики, а также его объем соответствуют требованиям ВАК РФ, предъявляемым к диссертации на соискание степени кандидата медицинских наук.

#### **Заключение**

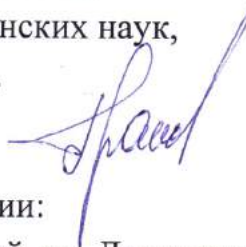
Диссертация Жарикова Юрия Олеговича на тему «Биомолекулярные аспекты хирургического лечения больных с опухолями проксимальных желчных протоков», представленная на соискание учёной степени кандидата

медицинских наук по специальности 14.01.17 - хирургия, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой разработаны теоретические положения и практическое решение важных разделов диагностики и лечения больных с опухолью Клатскина, и имеет большое значение для здравоохранения.

По актуальности, объему проведенных исследований, научной новизне и практической значимости диссертация Жарикова Юрия Олеговича отвечает требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, изложенного в новой редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Жариков Юрий Олегович заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 - хирургия.

**Официальный оппонент:**

Руководитель отдела интервенционной радиологии и оперативной хирургии  
ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России,  
член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук,  
профессор Гранов Дмитрий Анатольевич.



Адрес ФГБУ «РНЦРХТ» Минздрава России:  
197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д.70  
Тел. раб.: 8(812)596-85-96,  
электронный адрес: [dmitriigranov@gmail.com](mailto:dmitriigranov@gmail.com).

«21» февраля 2017 г.

ПОДПИСЬ РУКИ чл.-корр. РАН,  
д.м.н., проф. Гранова Д.А.  
Канцелярия "Российского научного центра  
радиологии и хирургических технологий"  
Министерства здравоохранения Российской  
Федерации УДОСТОВЕРЯЕТ  
Зав. канцелярией \_\_\_\_\_

