

Отзыв

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Шаповальянца Сергея Георгиевича 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

Диссертация Жарикова Ю.О. посвящена актуальной проблеме абдоминальной хирургии - лечению больных с опухолью Клатскина. Низкая резектабельность опухоли в совокупности с тяжестью состояния больных обуславливают неблагоприятный прогноз исхода заболевания, показатель 5-летней выживаемости в большинстве клиник мира не превышает 30%.

Основными методами лечения воротной холангиокарциномы являются обширные резекционные вмешательства на печени, внепеченочных желчных протоках и магистральных сосудах. При этом отдаленные результаты лечения остаются неудовлетворительными, что связано с высокой частой рецидива (до 70%) опухоли даже при условии проведения радикальной операции.

На данный момент большинство исследователей приходит к выводу о необходимости выявления и изучения факторов опухоли, определяющих прогноз течения заболевания после хирургического вмешательства. Несмотря на большое количество публикаций, недостаточно внимания уделяется применению молекулярно-биологических факторов опухоли Клатскина в клинической практике.

Вместе с тем, в свете последних достижений в области молекулярной биологии несомненным фактом является то, что изучение молекулярно-биологических особенностей опухолей проксимальных желчных протоков, поиск новых маркеров, а также индивидуальный подход к использованию критериев исхода заболевания будет иметь большое значение для точного прогнозирования выживаемости

пациентов, и, как следствие, для совершенствования оказания медицинской помощи этим больным.

Таким образом, диссертационное исследование Жарикова Юрия Олеговича имеет, несомненно, большой научный и практический интерес.

Новизна исследования и достоверность представленных результатов

Научные положения, выводы и практические рекомендации четко сформулированы в диссертационной работе, хорошо аргументированы, строго обоснованы и статистически достоверны. Выводы диссертации закономерно вытекают из основных научных положений, защищаемых автором, сформулированы кратко, а также имеют, бесспорно, научно-практическое значение.

На основании комплексного анализа, включающего данные иммуногистохимического исследования, автором определена роль клинико-морфологических и молекулярных характеристик опухолей проксимальных желчных протоков при прогнозировании вероятной выживаемости у оперированных больных с опухолью Клатскина.

На основании моно- и полифакторного анализа автором выявлен достоверный фактор неблагоприятного прогноза исхода заболевания. Полученные данные обработаны с применением современных методов статистического анализа.

Впервые использованы молекулярно-биологические критерии, определяющие отдаленную выживаемость после хирургического лечения. Впервые в клинической практике предложена прогностическая система, позволяющая прогнозировать отдаленную выживаемость с учетом значимости факторов опухоли (подана 1 заявка на патент).

Научно-практическая значимость полученных результатов

На основании моно- и полифакторного регрессионного анализа отдаленных результатов хирургического лечения опухоли Клатскина автор выделил

прогностически значимые факторы опухоли, определяющие течение заболевания после проведения хирургического лечения.

Проведенное исследование нацелено на улучшение отдаленных результатов не только хирургического, но и комплексного лечения больных с опухолями проксимальных желчных протоков, служит теоретическим обоснованием определения показаний к проведению динамического наблюдения в послеоперационном периоде или проведению активных мероприятий, направленных на определение раннего прогрессирования заболевания и проведению адекватной химиолучевой терапии после операции. Выявление зависимости между факторами опухоли и выживаемостью, а также прогностическая шкала позволяют достоверно прогнозировать прогрессирование заболевания в индивидуальном порядке.

Результаты исследования, научные положения и практические рекомендации, представленные в диссертации, используются в клинической практике в отделении хирургической гепатологии и панкреатологии ФГБУ «Институт хирургии имени А.В. Вишневского» Минздрава России. Данные автором рекомендации, основанные на полученных результатах, могут успешно быть использованы также в лечебной работе других отделений хирургии печени, а также в образовательных программах студентов высших учебных заведений и постдипломного образования.

Диссертация имеет большую научную и практическую ценность для специалистов в области абдоминальной хирургии. Помимо этого, полученные автором данные о клинике, диагностике и лечении опухоли Клатскина могут быть полезны для врачей самого широкого профиля, включая терапевтов, гастроэнтерологов, онкологов и других специалистов.

Научно-практическая значимость диссертационной работы Жарикова Ю.О. не вызывает сомнений и определяется вытекающими из результатов выводами и практическими рекомендациями.

Оценка диссертационной работы

Диссертация изложена в классическом стиле, содержит клинический материал (36 пациентов), хорошо обработана и оформлена, имеет таблицы, рисунки и графики, на основании которых четко доказаны основные положения, выносимые на защиту. Диссертация изложена на 116 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 138 работ отечественных и зарубежных авторов. Основные результаты опубликованы в 13 научных работах, неоднократно обсуждались на различных конференциях и симпозиумах и получили одобрение ведущих специалистов.

Актуальность диссертационного исследования, цель и задачи обоснованы. Научная новизна и практическая значимость работы отражены во введении.

Первая глава «Обзор литературы» отражает современное состояние проблемы диагностики и лечения опухолей проксимальных желчных протоков, особое внимание автор уделяет современным достижениям молекулярной биологии. Подробно освещены существующие способы прогнозирования послеоперационной выживаемости, их особенности и недостатки. Обзор исторических аспектов плавно перетекает к описанию современного состояния проблемы.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» дана подробная характеристика пациентов, описаны варианты выполненных операций. Представлена оценка клинко-патологических данных, а также приведены статистические методики обработки результатов.

В третьей главе «Роль клинко-морфологических факторов прогноза в хирургическом лечении» автором проведен полный моно- и полифакторный анализ зависимости между прогностическими факторами и послеоперационной выживаемостью. Полифакторный анализ выявил следующие достоверные факторы риска – степень дифференцировки клеток опухоли, а также проведение резекции хвостатой доли печени. Необходимо отметить, что в зависимости от стадии заболевания (по TNM) между сравниваемыми группами не получено статистически

значимой разницы, что указывает на несовершенство существующих в настоящее время классификаций.

Особого внимания заслуживает представленный сравнительный анализ различных вариантов резекций печени в зависимости от выживаемости. Показано, что при резекциях R0 можно достичь наилучших отдаленных результатов при условии учета значимых клинико-морфологических факторов. Более того, сравнение выживаемости оперированных больных в зависимости от «местного» распространения опухоли и резекции ветвей/ствола воротной вены показало отсутствие статистически достоверной разницы между исследуемыми группами.

В четвертой главе «Индивидуальный прогноз и выживаемость пациентов после хирургического лечения» представлен иммуногистохимический анализ молекулярных факторов воротной холангиокарциномы, а именно CK7, CK20, N-cadherin, Ki-67, Muc 1, 2, 5AC и 6. Изучение уровня экспрессии опухолевых маркеров дало возможность определить тип клеток аденокарциномы, степень выраженности эпителиально-мезенхимального перехода, что лежит в основе механизмов инвазии и опухолевой диссеминации.

Достаточно подробно описано значение молекулярных маркеров и их связь с прогнозом течения заболевания. Обращает на себя внимание то, что по уровню экспрессии данных факторов возможно оценивать опухолевую прогрессию. Кроме того, отмечается, что независимо от объема резекции при наличии неблагоприятных факторов прогноза исход заболевания будет неблагоприятным.

На основании значимости клинико-морфологических и молекулярных факторов автором предложена оригинальная прогностическая шкала оценки прогноза течения заболевания. Подробно описана методика осуществления прогноза послеоперационной выживаемости с наглядной демонстрацией клиническими примерами. Формула расчета прогноза является системой, учитывающей действие фактора в каждом конкретном случае, и тем самым представляет большую практическую ценность.

В разделе «Заключение» автор представил имеющиеся достижения в области хирургии опухолей проксимальных желчных протоков, а также достаточно четко сформулировал основные положения диссертационной работы.

Все выводы имеют четкое обоснование, отражают основные положения диссертации. Практические рекомендации краткие и лаконичные, отражают основные положения диссертации, имеют большое значение для клиник, занимающихся хирургическим лечением больных с опухолью Клатскина.

Автореферат диссертации и 13 печатных работ, из которых 6 опубликованы в изданиях, рекомендованных ВАК, полностью отражают содержание диссертационной работы.

Принципиальных замечаний по диссертации и автореферату нет.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации 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, вносящей значимый вклад в развитие гепатобилиарной хирургии. В диссертации содержится решение актуальной задачи хирургической гепатологии – разработан метод индивидуального прогнозирования течения опухолей проксимальных желчных протоков с учетом значимых клинкоморфологических и биомолекулярных характеристик опухоли после хирургического лечения.

Данная работа имеет важное теоретическое и практическое значение, по своему объёму и методическому уровню полностью соответствует требованиям п. 9. «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Ю.О. Жариков заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 - хирургия.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой госпитальной хирургии №2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор (шифр специальности - 14.01.17 - хирургия)



Шаповальянц Сергей Георгиевич

«14» февраля 2017 г.

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1

Тел. раб.: 8(985)9218497, электронный адрес: sgs31@mail.com.

Подпись д.м.н., профессора Шаповальянца С.Г. заверяю

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Минздрава России,

доктор медицинских наук



Ольга Юрьевна Милушкина