

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук, профессора, академика РАН, научного руководителя ФГБУ «РНЦРХТ имени академика А.М. Гранова» Минздрава России Гранова Дмитрия Анатольевича на диссертационную работу Гурмикова Беслана Нуралиевича «Внутрипеченочный холангиоцеллюлярный рак: принципы хирургического лечения и факторы прогноза выживаемости», представленную к защите в диссертационный совет 21.1.044.01 при федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.9 Хирургия (медицинские науки), 3.1.6 Онкология, лучевая терапия (медицинские науки)

### **Актуальность темы диссертации**

Внутрипеченочный холангиоцеллюлярный рак – злокачественная опухоль, исходящая из внутрипеченочных желчных протоков с крайне агрессивным течением и высоким риском рецидива заболевания после проведенного хирургического лечения. В связи со скудной клинической симптоматикой больные обращаются в лечебные учреждения в запущенных состояниях, когда выполнение оперативного лечения уже не представляется возможным. Только 20-25% первично выявленных опухолей являются резектабельными, общая 3-х летняя выживаемость после хирургического лечения достигает 45-60%, средняя медиана выживаемости- 18-30 месяцев, а у неоперабельных пациентов в среднем – 7-12 месяцев. Кроме того, возможности адъювантной терапии также ограничены применением фторпиримидинов, или при R1 резекции, которая часто встречается при хирургическом лечении внутрипеченочного холангиоцеллюлярного рака, проведением режимов терапии, по сути, первой линии. В связи с этим дискуссионным является вопрос в отношении выбора адекватного объема хирургического вмешательства (резекции печени).

При планировании лечебной тактики при данном заболевании сугубо анатомический и хирургический подход без учета последних достижений

молекулярной онкологии не позволяет в полной мере использовать существующие в настоящее время возможности терапии с улучшением выживаемости больных. За последние 5 лет стал развиваться персонализированный подход в лечении холангиокарциномы, определяемый относительной эффективностью применения таргетного воздействия при наличии определенных генетических альтераций, в частности – ингибиторов IDH1, ингибиторов BRAF и MEK, ингибиторов FGFR, ERBB2. Однако распространенность данных альтераций в Российской популяции и их прогностическое влияние на результаты хирургического лечения к настоящему времени не изучено.

Все вышеперечисленное определяет актуальность, поведенной соискателем работы и подчеркивает новизну предлагаемых решений.

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

Диссертация построена по классическому типу, изложена на 223 страницах. Включает введение, 6 глав (обзор литературы, материалы и методы, полученные результаты, хирургическое лечение ВПХЦР с непосредственными результатами, отдаленные результаты хирургического лечения ВПХЦР с обсуждением полученных результатов) заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, состоящий из 311 источников. Работа иллюстрирована 57 рисунками и содержит 23 таблицы.

### **Цель и задачи**

**Целью** данного исследования является улучшение результатов лечения ВПХЦР за счет применения персонализированного подхода, основанного на прогнозировании течения болезни с учетом клинико-морфологических и молекулярно-генетических факторов. Цель исследования сформулирована несколько громоздко, однако полностью отражает суть исследования, направленного на прогнозирование результатов комбинированного лечения внутрипеченочного холангиоцеллюлярного рака на основании молекулярно-генетического исследования опухоли.

Сформулированные задачи отражают пути достижения указанной цели исследования и подразумевают анализ ближайших и отдаленных результатов хирургического лечения ВПХЦР, а также влияние на отдаленные исходы лечения клинико-морфологических факторов и различных молекулярно-генетических

нарушений, выявленных после молекулярно-генетического исследования опухолевой ткани.

## **Глава 1. Обзор литературы**

Обзор литературы изложен доступным языком, освещает современные концепции и подходы к классификации, прогнозированию, патогенезу, диагностике и лечению изучаемой проблемы. Глава в полном объеме отражает проблему хирургического лечения и последние достижения изучения молекулярно-генетических аспектов внутриспеченочного холангиоцеллюлярного рака. Представлены различные взгляды на существующие вопросы в этой области. В обзоре встречаются единичные опечатки и некоторые повторения, что не оказывает значительного влияния на его содержание и информативность.

Глава отражает общую актуальность исследования и отсутствие единой концепции к их прогнозированию, диагностике и лечению, что диктует своевременность и необходимость диссертационного исследования, предложенного автором. При анализе публикаций желательно шире опираться на отечественные источники. Критических замечаний к главе нет.

## **Глава 2. Общая характеристика больных и методов исследования**

Глава посвящена описанию характеристики обследованных и пролеченных в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России 79 больных внутриспеченочном холангиоцеллюлярном раком и методов исследования. Дизайн исследования составлен достаточно четко. Группы исследованных пациентов описаны достаточно подробно, представлена их характеристика по признакам, необходимым для оценки ближайших и отдаленных результатов хирургического лечения. Полноценно описаны использованные в работе методы обследования и лечения. В главе подробно описаны технические аспекты выполненных оперативных вмешательств. Приведенные таблицы наглядно отражают структуру исследуемого материала, после которых следует четкое и лаконичное их описание.

Подробно изложены разделы, посвященные методикам гистологического и молекулярно-генетического исследований. Детально изложен раздел, посвященный методам статистической обработки и анализа. Критических замечаний к главе нет.

## **Глава 3. Результаты инструментальных, морфологических и молекулярно-генетических методов исследования**

Глава посвящена описанию результатов собственных исследований, а именно изучению клинико-морфологических показателей опухоли, результатов гистологического и иммуногистохимического исследований, инструментальных методов исследования с подробным описанием УЗИ, КТ, МР-семиотики внутripеченочного холангиоцеллюлярного рака, молекулярно-генетического исследования опухолевой ткани, полученной после хирургического лечения, а также исследования содержания TGF beta1 в сыворотке крови больных с рецидивом опухоли. Несмотря на небольшой объем выборки весьма актуальным является раздел, посвященный молекулярно-генетическому исследованию опухолевой ткани с определением мутационного статуса ВПХЦР в российской популяции, а также определению содержания TGF beta1 в сыворотке больных с рецидивом заболевания. В отечественных публикациях практически не встречаются работы, посвященные этим вопросам.

В целом в главе полноценно отражены полученные результаты выполненных исследований и принципиальных замечаний к главе нет.

#### **Глава 4. Хирургическое лечение внутripеченочного холангиоцеллюлярного рака. Непосредственные результаты**

В главе проанализированы результаты 67 резекций печени различного объема от бисегментэктомий до расширенных гемигепатэктомий с резекцией внепеченочных желчных протоков. Подробно описаны технические аспекты выполненных оперативных вмешательств и возникшие при этом послеоперационные осложнения. В зависимости от объема резекции печени и степени влияния объема удаляемой паренхимы печени на непосредственные результаты хирургического лечения больные были разделены на 2 группы. Одну группу составили пациенты, которым выполнены большие и «предельно» большие резекции печени, вторую – так называемые паренхимосберегающие резекции печени, т.е. резекции не более 2 сегментов печени. В дальнейшем проведен их сравнительный анализ по частоте возникших осложнений, летальности, объему интраоперационной кровопотери, а также отдаленному исходу операции. При этом выявлено, что расширение объема хирургического вмешательства при ВПХЦР не увеличивает общую и безрецидивную выживаемость пациентов после хирургического лечения, с другой стороны, при оценке непосредственных

результатов хирургического лечения послеоперационные осложнения чаще встречались при резекции трех и более сегментов печени ( $p < 0,05$ ). Объем удаляемой паренхимы печени при ВПХЦР определяется не размером опухоли, а ее локализацией. При локализации опухоли в центральных сегментах печени с вовлечением секторальных сосудисто-секреторных элементов, показано выполнение право – или левосторонней гемигепатэктомии, даже при размере опухоли менее 5 см. В то время как, при локализации опухоли, размером более 5 см в периферических отделах, без вовлечения секторальных сосудисто-секреторных элементов допустимо выполнение резекции пораженных сегментов при условии соблюдения принципа R0.

Также в главе описывается результаты лечения внутрипеченочного холангиоцеллюлярного рака с использованием локорегиональных методов терапии. Заключение о возможностях этих методик представляются излишне категоричными, учитывая что выборка данной группы пациентов небольшая. По всей видимости, было бы целесообразно провести детальный анализ локорегионарной терапии у данной категории больных в дальнейших исследованиях по мере увеличения выборки пациентов. В главе встречаются единичные опечатки, принципиальных замечаний к ней нет.

#### **Глава 5. Отдаленные результаты хирургического лечения внутрипеченочного холангиоцеллюлярного рака**

В главе выполнено детальное описание отдаленных результатов хирургического лечения, построение кривой общей и безрецидивной выживаемости. При этом выявлено, что медиана общей выживаемости пациентов после проведенного хирургического лечения составила 37 месяцев. При этом, 1-летняя общая выживаемость составила 79,8%, трех- и пятилетняя выживаемость составили 56,5% и 39% соответственно. В течение первого года после операции рецидив возникает у 32% пациентов. Весьма актуальным является результат анализа влияния различных клиничко-морфологических и молекулярно-генетических факторов таких как пол, возраст, инвазия в капсулу печени, периневральная, сосудистая инвазии, наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах, степень дифференцировки опухоли, размер опухоли, состояние края резекции, стадия процесса, показатель онкомаркера СА 19-9, объем кровопотери, проведение системной

химиотерапии, наличие мутации генов *IDH1/2*, *KRAS*, *BRAF*, *MET* и др. на отдаленные результаты хирургического лечения. Выявлено, что статус R0 является сильным независимым прогностическим фактором как по данным однофакторного, так и многофакторного анализов. В отношении общей и безрецидивной выживаемости мутации в генах *IDH1/2* являются маркерами благоприятного прогноза, в то же время, пациенты с выявленными мутациями в генах *MET* входят в группу риска в плане раннего рецидива заболевания и неблагоприятного прогноза; пациенты с мутацией гена *KRAS* отличались лучшими показателями в отношении общей выживаемости; при оценке безрецидивной выживаемости достоверных различий между мутированным и диким типом гена *KRAS* выявлено не было.

В главе описываются предложенный автором метод прогнозирования отдаленных результатов хирургического лечения внутриспеченочного холангиоцеллюлярного рака в периоперационном периоде (получен патент на изобретение). Новым подходом в проведении индивидуального прогноза отдаленных результатов является использование факторов риска с позиции их значимости у каждого конкретного пациента. Следует отметить, что способы прогноза дают возможность оценить адекватность выбранного объема резекции, а также индивидуально проводить диагностические и лечебные мероприятия после операции. Также появилась надежда, что предложенные способы прогнозирования позволят у пациентов с неблагоприятным исходом, провести адекватное хирургическое лечение в сочетании с современными режимами химиолучевой терапии.

В главе представлена относительно небольшая выборка пациентов, необходимы дальнейшие исследования по мере увеличения когорты больных. Однако, с учетом редкости данной патологии, полученные результаты представляются весьма важными и интересными. Принципиальных замечаний по главе нет.

В заключении диссертационной работы представлены наиболее важные и актуальные аспекты проведенного исследования, отражены его результаты. В нем приводятся современные достижения и недостатки существующей проблемы по внутриспеченочному холангиоцеллюлярному раку, вновь анализируются вопросы комбинированного лечения. Даются объяснения полученным результатам с позиции анализа структуры имеющегося клинического материала и выявленных

молекулярно-генетических альтераций и прогностических значений. Достаточно гармонично представляется концепция хирургического лечения, основанная на взвешенном и индивидуальном подходе. В конце заключения лаконично резюмируются все основные моменты диссертационной работы

Выводы сформулированы соответственно задачам исследования, отражают наиболее важные результаты диссертационного исследования. Практические рекомендации отражают возможность непосредственного применения результатов исследования в работе онкологических отделений, занимающихся комбинированным лечением пациентов с внутриспеченочным холангиоцеллюлярным раком.

### **Научная новизна**

Исследование является первой обобщающей работой по целенаправленному изучению хирургического лечения и молекулярно-генетического профилирования опухоли, в рамках которой проведена оценка корреляции отдаленных результатов комбинированного лечения – общей и безрецидивной выживаемости пациентов после проведенного хирургического лечения по поводу ВПХЦР с результатами молекулярно-генетического профилирования опухолей. Изучено положение о том, что наличие определенных мутаций, выявленных в результате генетического исследования, ассоциировано с исходом комбинированного лечения (отдаленные результаты) и прогнозом у пациентов ВПХЦР, т. е. определены генетические маркеры (мутации) благоприятного и неблагоприятного прогноза. Систематизация и анализ полученных данных в результате молекулярно-генетического профилирования опухоли расширили понимание патогенеза ВПХЦР в российской популяции. Оценена чувствительность белка TGF- $\beta$  (трансформирующий фактор роста), определяемого в сыворотке крови в качестве маркера рецидива (метастазирования) ВПХЦР после хирургического лечения. Создана прогностическая шкала, позволяющая с высокой точностью оценить общую выживаемость пациентов после проведенного хирургического лечения.

### **Степень достоверности и обоснованности исследования**

Результаты диссертационной работы Гурмикова Б.Н. обоснованы и достоверны, что подтверждается достаточным количеством наблюдений, дизайном исследования, применением современных методик. Результаты полученного

исследования обработаны с помощью метода Каплан-Мейера, регрессионного анализа Кокса, log-rank критерия, достоверность различий между количественными показателями независимых групп оценивали по непараметрическому критерию Манна-Уитни.

### **Публикации автора**

По теме диссертации опубликовано 19 печатных работ, из них 15 публикаций из перечня ВАК и SCOPUS, 1 монография, получен 1 патент на изобретение.

### **Заключение**

Диссертационная работа Гурмикова Беслана Нуралиевича «Внутрипеченочный холангиоцеллюлярный рак: принципы хирургического лечения и факторы прогноза выживаемости», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.9 Хирургия (медицинские науки), 3.1.6 Онкология, лучевая терапия (медицинские науки) представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, является актуальной по своей новизне и практической значимости. Исследование основано на достаточном клиническом материале и соответствует представленным специальностям. Диссертационная работа имеет важное теоретическое и практическое значение для решения актуальной проблемы хирургической гепатологии – принципов хирургического лечения и прогнозирования выживаемости внутрипеченочного холангиоцеллюлярного рака. Принципиальных замечаний к работе нет.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов представленная диссертационная работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013г. ( в редакции Постановления правительства РФ от 20 марта 2021г. № 426 «О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации и признании утратившим силу постановления Правительства Российской Федерации от 26 мая 2020г. № 751»), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.9 Хирургия (медицинские науки), 3.1.6 Онкология, лучевая терапия (медицинские науки).



Автор диссертационной работы Гурмиков Беслан Нуралиевич заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.9 Хирургия (медицинские науки), 3.1.6 Онкология, лучевая терапия (медицинские науки).

**Официальный оппонент**

доктор медицинских наук, профессор,  
академик РАН, научный руководитель  
ФГБУ «РНЦРХТ имени академика А.М. Гранова»  
Минздрава России

 Гранов Д.А.

Подпись д.м.н., профессора, академика РАН Д.А. Гранова «заверяю»:  
зам. директора по научной части  
ФГБУ «РНЦРХТ имени академика А.М. Гранова»  
Минздрава России  
доктор медицинских наук



Станжевский А.А.

« 16 » 03 2023 г.

Данные об авторе отзыва:

Гранов Дмитрий Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, научный руководитель федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д.70. Тел.: +7(812) 439-66-69, e-mail: Dmitriigranov@gmail.com